

Impfkomplikationen nach Schutzimpfungen bei Haustieren

Hannelore Otto-Brehmer

1975

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin
Fachbereich Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Vorstand: Prof.Dr.Dr. h.c. A. Mayr

und aus der Landesimpfanstalt Nordrhein-Westfalen
Leiter: Ltd.Reg.Med.Direktor Dr. K.H. Richter

IMPFKOMPLIKATIONEN NACH SCHUTZIMPFUNGEN BEI HAUSTIEREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen
Doktorwürde

Fachbereich Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München
von

Hannelore Otto-Brehmer
aus

Wiehe/Unstruttal
München 1975

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Dekan: Prof.Dr. B. Vollmerhaus
Referent: Prof.Dr.Dr.h.c. A. Mayr
Korreferent: Prof.Dr. H. Schebitz

Tag der Promotion: 18. Juli 1975



Druck: Dissertationsdruck Novotny jr., 8135 Söcking/Starnberg

1. Einleitung	100
2. Die Bedeutung der Ehe	101
3. Die Ehe als Lebensgemeinschaft	102
4. Die Ehe als Partnerschaft	103
5. Die Ehe als Liebe	104
6. Die Ehe als Verantwortung	105
7. Die Ehe als Herausforderung	106
8. Die Ehe als Glück	107
9. Die Ehe als Freiheit	108
10. Die Ehe als Gemeinschaft	109
11. Die Ehe als Verantwortung	110
12. Die Ehe als Liebe	111
13. Die Ehe als Partnerschaft	112
14. Die Ehe als Lebensgemeinschaft	113
15. Die Ehe als Bedeutung	114

Meinem Mann gewidmet

1. Einleitung	115
2. Die Bedeutung der Ehe	116
3. Die Ehe als Lebensgemeinschaft	117
4. Die Ehe als Partnerschaft	118
5. Die Ehe als Liebe	119
6. Die Ehe als Verantwortung	120
7. Die Ehe als Herausforderung	121
8. Die Ehe als Glück	122
9. Die Ehe als Freiheit	123
10. Die Ehe als Gemeinschaft	124
11. Die Ehe als Verantwortung	125
12. Die Ehe als Liebe	126
13. Die Ehe als Partnerschaft	127
14. Die Ehe als Lebensgemeinschaft	128
15. Die Ehe als Bedeutung	129



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG	1
2. GRUNDLAGEN DER IMPFKOMPLIKATIONEN	1
3. DIE BEI DER IMPFUNG BETEILIGTEN BIOLOGI- SCHEN SYSTEME	11
3.1 Impfling	11
3.2 Impfstoff	20
3.3 Umwelt	30
3.4 Impfakt	33
3.5 Applikationsart	38
4. ART DER IMPFKOMPLIKATIONEN	44
4.1 allgemein	44
4.2 Impferkrankungen	47
4.3 Impfdurchbrüche	49
4.4 Impfschäden	49
4.4.1 Impfschäden allgemein	49
4.4.2 Impfschäden zu Lasten des Impf- stoffes	54
4.4.2.1 Lokalreaktionen an der Impfstelle	54
4.4.2.2 Fieber	58
4.4.2.3 Allergien	60
4.4.2.3.1 Allergien allge- mein	60
4.4.2.3.2 Allergien vom So- forttyp	71
4.4.2.3.3 Allergien vom Spättyp	77
4.4.2.4 Anaphylaktoide Reaktionen	83
4.4.2.5 Störungen während der Schwangerschaft bzw. Trächtigkeit .	86

4.4.2.6 Störungen am Zentralnervensystem ...	92
4.4.2.7 sonstige Schäden	97
4.4.3 Technisch bedingte Mängel	115
4.4.3.1 Stress durch die Mechanik des Impf- aktes	115
4.4.3.2 Homologe und heterologe Provoka- tionen	119
4.4.3.3 Mechanische Verschleppung von Krank- heitserregern durch den Impfakt ...	124
5. SPEZIELLES ÜBER IMPFKOMPLIKATIONEN BEI DEN VERSCHIEDENEN SCHUTZIMPFUNGEN	131
6. DISKUSSION	286
7. ZUSAMMENFASSUNG	290
SUMMARY	292
8. LITERATURVERZEICHNIS	293
LEBENS LAUF	393

1. EINLEITUNG

Seuchen unter den Haustieren führen zu erheblichen volkswirtschaftlichen Verlusten. Ihre Bekämpfung ist eine der wichtigsten tierärztlichen Aufgaben. Neben der Hygiene in Haltung und Fütterung gewinnen die prophylaktischen Impfungen zunehmend an Bedeutung.

Während es mit den veterinärbehördlichen Überwachungsmaßnahmen in verhältnismäßig kurzer Zeit gelungen ist, in Deutschland den Rotz, die Lungenseuche, die Schafpocken zu tilgen und andere übertragbare Krankheiten einzuschränken, ist ein erfolgreiches Niederhalten bodenständiger Seuchen oder leicht übertragbarer Viruserkrankungen ohne zusätzliche Impfungen z.Zt. noch nicht möglich. Im Anschluß an Schutzimpfungen beim Menschen z.B. gegen Pocken, Tollwut, Poliomyelitis, Cholera, Gelbfieber, Tetanus und Pest wurden von zahlreichen Autoren Impfkomplicationen beschrieben. Im Gegensatz dazu ist in der Literatur über Impfkomplicationen bei Haustieren relativ wenig bekannt. Aufgabe vorliegender Arbeit ist es, dazu beizutragen, diese Lücke zu schließen, und die bisher in der Tiermedizin bekannt gewordenen Impfkomplicationen zu erfassen und zu analysieren.

2. GRUNDLAGEN DER IMPFKOMPLIKATIONEN

Die aktive und passive Schutzimpfung gegen Infektionskrankheiten ist eine der ältesten und zugleich erfolgreichsten prophylaktischen Maßnahmen.

Bei der aktiven Schutzimpfung werden vermehrungsfähige oder inaktivierte Erreger bzw. ihre immunisierenden Antigene einem Organismus einverleibt, der als Reaktion darauf aktiv, d.h. selbst entsprechend spezifische Abwehrstoffe z.B. Antikörper oder Immunzellen gegen die einverlebten Antigene ausbildet.

Bei der passiven Schutzimpfung wird lediglich ein Immunsérum verabfolgt.

Einen schematischen Überblick über den Einsatz der aktiven und passiven Immunisierung in Therapie und Prophylaxe gibt die Abbildung 1.

Bei der Simultanimpfung handelt es sich um eine Kombination von aktiver und passiver Schutzimpfung.

Während die passive Schutzimpfung prozentual mehr und mehr einen rückläufigen Trend zeigt und nur in Notfällen und in speziellen Situationen eingesetzt wird, hat die aktive Schutzimpfung in den letzten Jahrzehnten eine weite Verbreitung genommen.

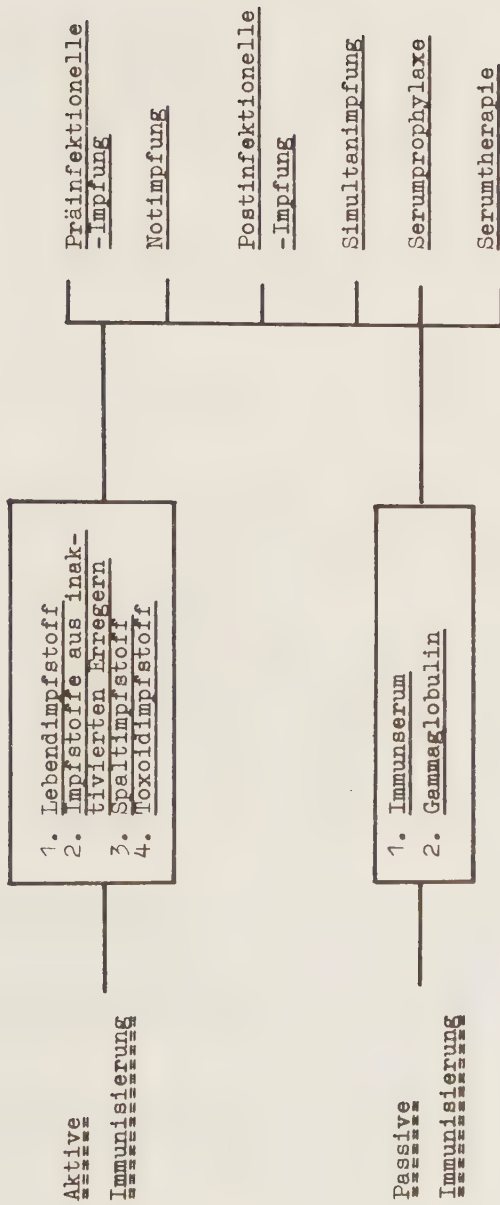
Ziel einer Schutzimpfung ist, Mensch und Tier vor Erkrankungen und Tod zu bewahren.

Die Entscheidung über Zeitpunkt und Durchführung der zu treffenden Impfmaßnahmen liegt ausschließlich im ärztlichen Verantwortungsbereich.

Es darf vorausgesetzt werden, daß jeder ärztliche Eingriff in die Integrität des Körpers neben der gewünschten Wirkung auch Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Dies gilt für operative Eingriffe in gleicher Weise wie für Injektionen aller Art, im besonderen aber für die Schutzimpfungen. Es gibt praktisch keine aktive Schutzimpfung, die nicht in besonders disponierten Impflingen gelegentlich zu Gesundheitsschäden führen kann. Lebendimpfstoffe, Impfstoffe aus inaktivierten Erregern bzw. Totimpfstoffe oder Toxoidimpfstoffe sind dabei gleichermaßen belastet, wenn auch Genese und Art der Hauptschäden von Impfstoffart zu Impfstoffart verschieden sind (31, 582).

Der vermehrte Einsatz der Immunprophylaxe brachte neben den positiven Auswirkungen auch eine Reihe neuer Probleme mit sich. Sie betreffen neben rein technischen und wirtschaftlichen Fragen hauptsächlich die postvaccinalen Komplikationen, wie sie von Fechner (240) im Anschluß an eine Impfung gegen Rotlauf, Schweinepest, Geflügelpocken, Brucellose,

Abbildung 1: Aktive und passive Immunisierung in Therapie und Prophylaxe



Rauschbrand, Tetanus, Geflügelcholera, Geflügelpest, Staupe und MKS beschrieben wurden.

Neuentwickelte Vaccinen z.B. gegen Rhinopneumonitis des Pferdes, Virus-Diarrhoe des Rindes, infektiöse bovine Rhinotracheitis und infektiöse Pustelvulvovaginitis (IBR-IPV), Hepatitis contagiosa canis u.a. machen keine Ausnahme.

Die Impfwiszenfälle sind deshalb so gravierend, weil sie i.R. gesunde Individuen betreffen. Seit Einführung der Immunprophylaxe stehen sich Impfbefürworter und Impfgegner gegenüber. In letzter Zeit ist besonders die Pockenschutzimpfung umstritten. Impfgegner haben sogar eine eigene Organisation gebildet.

Bei der individuellen Immunprophylaxe müssen Arzt und Tierarzt prüfen, ob eine Impfung zweckmäßig ist und ob im Zweifelsfall die Gefährdung durch fehlenden Impfschutz oder durch eine mögliche Impfkomplication größer ist. Stets muß man sich jedoch vor Augen halten, daß bei der Immunprophylaxe gegen gefährliche Seuchen der Schutz der Gesamtpopulation vor dem Schicksal des Einzelindividuums steht. Weiter ist noch an die Situation einer Notimpfung zu denken, wenn die Bevölkerung oder Tierpopulation schnell gegenüber akuten Seucheneinbrüchen geschützt werden muß (590).

In der Tabelle 1 werden die Beziehungen zwischen Seuchengeschehen und dem Einsatz von Lebend- und Antigenimpfstoffen, in der Tabelle 2 die Beziehungen zwischen Seuchengeschehen und veterinärbehördlichen Bekämpfungsmaßnahmen dargestellt.

Ein spezielles Kapitel der individuellen Immunprophylaxe sind die im internationalen Reiseverkehr vorgeschriebenen

Impfungen. Sie haben eine doppelte Indikation. Einmal soll vor allem der Einzelne bei einer Reise in ein Land, in dem die Seuche endemisch herrscht und ihn bedroht vor dieser immunologisch geschützt werden; zum anderen soll die Schutzimpfung verhindern, daß der Impfling bei seiner Ankunft in einem nichtverseuchten Land den Krankheitserreger einschleppt. Noch krasser liegen die Verhältnisse bei den sogenannten Massenimpfungen, die mit dem Ziel durchgeführt werden, einen endemisch vorhandenen Krankheitserreger in bestimmten Gebieten auszurotten.

Bei Massenimpfungen, die der Staat anordnet, haftet er für alle Impfkomplicationen. Er muß gerade bei diesen Impfungen Indikationen und Kontraindikationen gegeneinander abwägen. Zwei Gruppen von Kontraindikationen sind hier zu unterscheiden. Die erste wird durch die epidemiologische Lage und durch seuchenhygienische und immunologische Überlegungen bestimmt. Die zweite durch die Reaktionsweise des Impflings.

Um Kontraindikationen bei Massenimpfungen auszuschließen, muß durch Gesetz oder andere geeignete Maßnahmen gewährleistet sein, daß ein ausreichender Durchimpfungsgrad erreicht wird und durch Wiederholungsimpfungen ein genügender Dauerschutz über Jahre sichergestellt ist.

Weiter wird der Epidemiologe vor einer Massenimpfung abzuwägen haben, ob dieser künstliche Eingriff in das natürliche immunologische Gefüge durch eine Schutzimpfung mehr nützt oder schadet. Fernerhin ist eine Massenimpfung bei denjenigen Infektionskrankheiten kontraindiziert, die durch einen hohen Grad der Durchseuchung bei relativer Gutartigkeit des Krankheitsverlaufes für eine optimale natürliche Immunisierung der Bevölkerung oder Tierpopulation sorgen; hier soll in das natürliche immunologische Gleichgewicht nicht eingegriffen werden (590, 725).

Tabelle 1: Beziehungen zwischen Seuchengeschehen und dem Einsatz
von Lebend- und Antigenimpfstoffen

Methode	Anwendung	kontraindiziert bei
Einsatz von Vaccinen aus inaktivierten Erregern, oder Spaltimpfstoffen	- Bei epidemisch auftretender Seuche, die nicht bodenständig ist, die laufend neu in ein Gebiet oder Land eingeschleppt wird (von außen) - Als Prophylaxe in seuchenfreien Ländern und seuchenfreien Zeiten. - Zum Schutz von Einzeltieren. - Als Zwischenstufe in einem Eradikationsprogramm.	- endemisch auftretender Kontaktseuche mit gleichbleibendem oder steigendem Trend. - Seuchen mit bodenständigem Erregerreservoir bzw. breitem Wirtsspektrum, wenn diese eine gewisse Ausbreitung erreicht haben.

Fortsetzung
Tabelle 1:

Methoden	Anwendung	kontraindiziert bei
Einsatz von Lebend- vaccinen (homologe und heterologe Erreger)	1. Wenn keine Impfstoffe aus inaktivierten Erregern verfügbar. 2. Bei endemisch auftretender Kontaktseuche mit gleichbleibendem Trend. 3. Bei Seuchen mit bodenständigem Erregerreservoir bzw. breitem Wirtsspektrum und gewisser Ausbreitung. 4. Bei lokalen Ausbrüchen und laufender ernster Bedrohung von Großbetrieben. 5. Als Notimpfung in verseuchten Beständen.	1. endemisch auftretender Seuche, die nicht bodenständig ist, die laufend von außen neu in ein Gebiet oder Land eingeschleppt wird. 2. In seuchenfreien Ländern.

Tabelle 2:

Beziehungen zwischen Seuchengeschehen und
veterinärbehördlichen Bekämpfungsmaßnahmen

Verfahren	Methoden	Anwendung
Abwehr der Einschleppung und Verbreitung des Erregers (Kontrollmaßnahmen)	a. Kontrolle des Importes von Fleisch u. Schlachtprodukten b. Quarantäne- u. Sperrmaßnahmen c. Desinfektionsmaßnahmen d. Dauernde Kontrolle der Seuchenlage in den Nachbarländern e. Schnelle Diagnose	Die Bedrohung durch eine Seuche ist permanent Die Abwehrmaßnahmen müssen ständig angewandt werden.
Keulung der infizierten und seuchenverdächtigen Tiere (stamping out)	a. Tötung bzw. Schlachtung der infizierten u. seuchenverdächtigen Tiere. b. Unschädliche Beseitigung der Kadaver, Maßregelung des Fleisches u. der Fleischprodukte der geschlachteten Tiere c. Sperr- u. Quarantänemaßnahmen d. Desinfektionsmaßnahmen	1. Bei Neuausbruch in seuchenfreien Ländern bzw. Ländern ohne Impfung. 2. Bei enzootisch auftretenden chron. Seuchen mit geringer Ausbreitungstendenz. 3. Bei Neueinschleppung gefährlicher, nicht heimischer Seuchen. 4. Bei Seuchen, gegen die es keine Impfstoffe gibt. 5. Bei sporadischen Einzelausbrüchen in Ländern mit Impfung.

Fortsetzung

Tabelle 2 :

Verfahren	Methoden	Anwendung
Keulung wie oben, kombiniert mit Ring- oder Flächenimpfung	a.-d. wie oben Impfung mit Vakzinen aus inaktivierten Erregern.	1. in Fällen 1,3,5 wie oben, wenn Seuchengeschehen größeres Ausmaß annimmt. 2. Bei Auftreten exotischer oder neuer Typen bei hochkontagiösen Erregern in Ländern mit Impfung.

Mayr, A., 1974

Bei einer Impfkomplication muß davon ausgegangen werden, daß ganz unterschiedliche Vorgänge in unterschiedlichen Systemen in Ursache-Wirkung-Beziehung stehen.

Untersuchen wir die Ursache des Impfschadens, dann haben wir nicht nur die veränderlichen Bedingungen beim Impfling, im Impfstoff, in der Umwelt und beim Impfakt zu berücksichtigen, sondern auch die Bedingungen, welche im Augenblick der Applikation konstant waren, z.B. eine genetische Disposition des Impflings für abnorme Reaktionen am Zentralnervensystem oder für Allergien. Man muß also, um eine volle Analyse der Ursachen vornehmen zu können, alle relevanten Bedingungen, der konstanten wie der veränderlichen, überprüfen.

Dabei stellt sich in der Regel heraus, daß viele verschiedene Bedingungen an dem Endresultat des Impfschadens wesentlich beteiligt waren. Man wird fast immer unterschiedliche Antworten erhalten, je nachdem, von welchem Standpunkt aus man die Frage nach der Ursache des Impfschadens stellt. Nach der Meinung eines Impfstoffspezialisten wäre der Impfschaden durch toxische Begleitstoffe in der Vaccine verursacht worden; vom Impfarzt her gesehen wäre auch an einen Stress bei der Mechanik des Impfaktes zu denken, und ein Epidemiologe könnte ein sehr ungünstiges Klima für den Impfschaden verantwortlich machen.

Damit wird deutlich, daß für Impfschäden nicht eine einzelne Ursache verantwortlich zu machen ist; vielmehr sind es viele wichtige Komponenten in einer komplexen Situation, von denen jede zu ihrem Teil zu dem Schaden beiträgt in dem Sinne, als hätte sich die Impfkomplication nicht ereignet, wäre die Komponente nicht vorhanden gewesen.

Nach dem Prinzip der relativen Effektivität der Faktoren werden Veränderungen in Quantität und Intensität eines Faktors um so wirksamer, je näher dieser dem pessimalen Bereich liegt. Dies trifft z.B. für schädliche Faktoren im

Impfstoff zu, wenn dieser unsachgemäß hergestellt wurde, oder für Minuskomponenten im Impfling, wenn er zum Zeitpunkt der Impfung bereits krank oder geschwächt war. In all diesen Fällen dominieren diese Faktoren bzw. Faktorenkombinationen. Sie sind als Komponenten für die Auslösung eines Impfschadens bekannt und müssen entsprechend berücksichtigt werden, d.h. sie gelten als Kunstfehler, und der durch sie mitverursachte Schaden geht zu ihren Lasten.

Obwohl man sich seit Jahren bemüht, einwandfreie Kriterien für den Nachweis des kausalen Zusammenhangs zwischen Impfung und Erkrankung bei Komplikationen zu finden, ist dies nicht in allen Fällen gelungen. Im konkret zu beurteilenden Einzelfall ist deshalb oft nur eine Wahrscheinlichkeitsaussage möglich.

Ein Element spielt aber für eine Wahrscheinlichkeitsaussage immer eine große Rolle, nämlich der Zeitfaktor. Je kürzer das Zeitintervall zwischen Impfung und Beginn einer *functio laesa* ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß es sich dabei um eine Impfkomplication handelt (590).

3. DIE BEI DER IMPFUNG BETEILIGTEN BIOLOGISCHEN SYSTEME

3.1 Impfling

Bei einer Impfkomplication müssen wir davon ausgehen, daß ganz unterschiedliche Vorgänge in unterschiedlichen Systemen in Ursache-Wirkung-Beziehung treten.

Untersuchen wir die Ursache eines Impfschadens, dann haben wir nicht nur die veränderlichen Bedingungen im System "Impfling", sondern auch die Bedingungen zu berücksichtigen,

die im Augenblick der Applikation konstant waren, z.B. eine genetische Disposition des Impflings für abnorme Reaktionen am Zentralnervensystem oder für Allergien.

Im Gegensatz zu den Systemen "Impfstoff" und "Impfakt" liegen in den Systemen "Umwelt" und "Impfling" die größten Unsicherheitsmomente.

Einen Überblick über die verschiedenen Systeme und Faktoren, die am Zustandekommen von Impfkomplicationen mitwirken können, gibt die Abbildung 2.

Die Gefahren, die durch die verschiedensten Faktoren und Reaktionsweisen auf die verschiedenen Impfstoffarten in beiden Systemen bedingt sind, werden nie ganz gebannt werden können. Insbesondere auch deshalb, weil z.B. bei Massenimpfungen immer wieder einzelne Impflinge erfaßt werden, die bei genauer ärztlicher Untersuchung nicht geimpft werden dürfen. Gesunden Impflingen können alle staatlich geprüften Impfstoffe ohne Bedenken einverleibt werden.

Probleme gibt es praktisch nur bei geschwächten Impflingen, abwehrschwachen Individuen, trächtigen bzw. schwangeren Impflingen, kreislaufgeschädigten Patienten und bei Impflingen mit einer besonderen Disposition z.B. für Allergien oder für Störungen im ZNS.

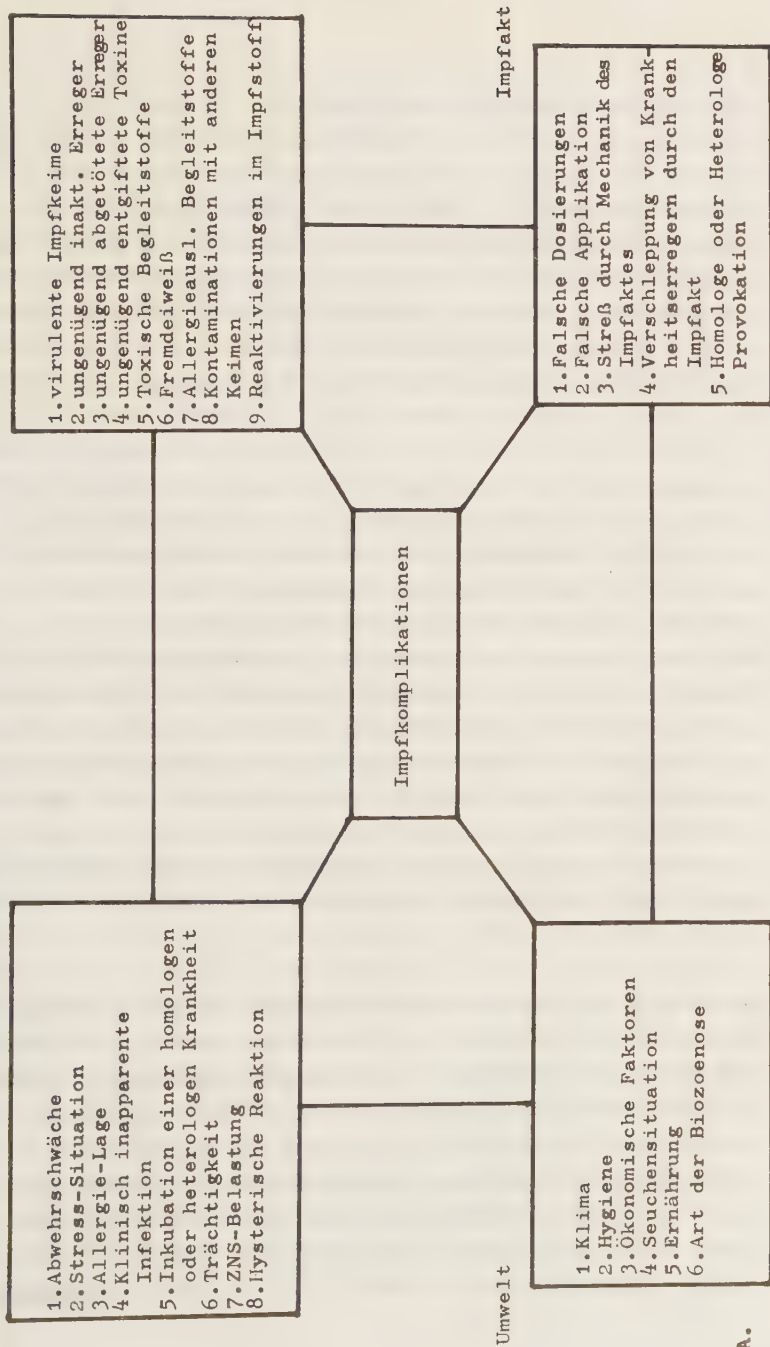
Besonders gefährdet sind Allergiker (96, 786). Dazu gehören Patienten mit Ekzem und anderen allergischen Hauterkrankungen, Nahrungs- und Arzneimittelallergien, evt. auch Asthma und Heufieber.

Durch gleichzeitige Gammaglobulingaben und Verabreichung antiphlogistischer Mittel oder Antihistaminika ist es heute jedoch möglich, auch bei Allergikern die notwendigen Impfungen durchzuführen.

ABBILDUNG 2: Schematischer Überblick über die verschiedenen Systeme und Faktoren, die am Zustandekommen von Impfkomplicationen mitwirken können.

Impfling

Impfstoff



Die Impfung trächtiger oder schwangerer Patienten stellt nach wie vor ein Problem dar. Komplikationen können besonders im ersten Drittel und im letzten Monat der Schwangerschaft bzw. Trächtigkeit auftreten.

Lebendimpfstoffe sind im allgemeinen gefährlicher als Antigenimpfstoffe, da das embryonale Gewebe für die Vermehrung der Impfkeime, besonders wenn es sich um Viren handelt, empfänglich ist.

Über Störungen während der Trächtigkeit wird unter 4.4.2.5 berichtet.

Im Augenblick der Impfung spielt zunächst der physiologische Zustand des Organismus eine bedeutende Rolle. Durch Alter, Ernährung, Hormonwirkung und zahlreiche weitere Einflüsse wird die Abwehrkraft jeweils anders gestaltet, d.h. gefördert oder vermindert.

Die Abwehr gegenüber pathogenen Mikroorganismen und ihren Toxinen stellt ein komplexes Geschehen dar. Hierbei hat man grundsätzlich zu unterscheiden zwischen unspezifischen d.h. gegen eine Vielzahl von Infektionserregern gerichteten Abwehrfaktoren und spezifischen, sich nur gegen ganz bestimmte Erreger entwickelnden Abwehrvorgängen. Die unspezifischen Abwehrmechanismen werden allgemein unter dem Begriff Resistenz, die spezifischen unter dem der Immunität zusammengefaßt (575),

Das Alter hat auf die Abwehrlage des Organismus einen nicht unerheblichen Einfluß. Aus der Humanmedizin wird berichtet, daß Knaben in den ersten Lebensjahren häufiger als Mädchen an Diphtherie, Scharlach und Mumps - und Mädchen hingegen häufiger als Knaben an Pertussis erkranken (575).

Im Zusammenhang postvaccinal auftretender Encephalitiden nach Pockenschutzimpfungen steht das Impfalter im Mittelpunkt heftiger Diskussionen (71, 72, 116, 219, 638).

So liegt die Encephalitishäufigkeit nach der Pockenschutz-

impfung beim Erstimpfling bis zum 4. Lebensjahr signifikant niedriger als bei den 4-12jährigen (360).

Nach Schutzimpfung mit inaktivierter Tollwutvaccine nimmt das Risiko möglicher eintretender Komplikationen zu und steht in enger Verbindung mit der Anzahl der durchgeführten Injektionen. Appelbaum und Mitarbeiter (17) stellten fest, daß Nebenwirkungen fünfmal häufiger bei Personen auftraten, die 14 Injektionen erhalten hatten, als bei Patienten, die mit 7 oder weniger Einspritzungen behandelt worden waren. Die Impfschäden bei Kindern sollen gegenüber denen der Erwachsenen zahlenmäßig geringer sein (601, 670).

Das Alter der Tiere ist im Hinblick auf die Funktionsfähigkeit der immunologischen Abwehr und bezüglich des Vorhandenseins von passiv übertragenen maternalen Antikörpern (passive Immunität) von Bedeutung.

Während der adulte Organismus alle Antigene als fremd erkennt und ihre Zufuhr mit der Bildung spezifischer Antikörper oder Immunzellen beantwortet, ist das Neugeborene unfähig, in diesem Umfang auf die Zufuhr körperfremder Antigene zu reagieren. Diese nach der Geburt normalerweise zu beobachtende verminderte Fähigkeit zur Immunantwort wird als "immunologische Unreife" bezeichnet (855). Sie kann dazu führen, daß Makromoleküle oder Zellen, die vom erwachsenen Tier als fremd angesprochen werden und zur Immunreaktion führen, vom Neugeborenen als körpereigen toleriert werden und demzufolge keinerlei Immunantwort auslösen. Das a- bzw. hypogammaglobulinämisch geborene Tier erhält nach der Geburt über die Kolostralmilch Gammaglobuline, die ihm den passiven Schutz gegenüber Infektionen verleihen. Die Menge der in der Kolostralmilch vorhandenen Schutzstoffe hängt davon ab, wie stark und mit welchen Erregern sich das Muttertier auseinandersetzen mußte.

Erfolgt eine aktive Immunisierung von sehr jungen Tieren, so kann diese durch Gegenwart maternaler Antikörper beeinflusst

werden. So werden z.B. maternale Maul- und Klauenseuche-Antikörper mit dem Kolostrum in den ersten 24 Stunden nach der Geburt aufgenommen. Sie sind bereits 2 Stunden nach Kolostrumaufnahme im Serum der Neugeborenen nachweisbar und verschwinden erst nach 80 bis 160 Tagen daraus. Jedoch gehen selbst hohe Initial-Antikörpertiter innerhalb 3-4 Monaten auf ein so niederes Niveau zurück, daß sie nicht mehr länger imstande sind, mit einer Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung zu interferieren. Kälber, die in den ersten 2 Monaten nach Aufnahme von Maul- und Klauenseuche-antikörperhaltigem Kolostrum vacciniert wurden, zeigten eine sehr ungleichmäßige Immunantwort (938).

Nach Schneider (811) sind Kälber gegen eine Erkrankung an Maul- und Klauenseuche immun, sofern sie später als 3 Wochen nach einer Maul- und Klauenseuche-Erkrankung des Muttertieres geboren werden. Spätestens im Alter von 8 Wochen dürfte sich die mit der Kolostralmilch erworbene Immunität wieder verlieren.

Neben den bisher aufgeführten Faktoren sollen schlechte Ernährungsbedingungen, besonders Eiweißmangel und metabolische Störungen durch Krankheit, Parasiten usw. mangelhafte immunologische Bedingungen hervorrufen. Wittmann (938) bezweifelt jedoch diese Annahme, da in seinen Vaccinierungsversuchen bei Schweinen "Kümmerer" selbst kurz vor ihrem Tod dieselben Antikörpertiter und Immunitätsgrade aufwiesen wie gesunde Tiere.

Bei Anwendung einer geringen UV- oder Röntgenstrahlendosis kommt es häufig zu einer Steigerung der Abwehrvorgänge. Subletale Dosen von Röntgenstrahlen führen dagegen zu einer Resistenzminderung, die neben einer allgemeinen Gewebsschädigung auf einer verminderten Phagozytose, Hemmung der Antikörperbildung und Zerstörung der Lymphozyten bzw. Lymphoblasten beruht (575).

Das vor einer Infektion gegebene Zustandsbild der unspezifischen Abwehreleinrichtungen in einem Organismus in Richtung erhöhter Empfänglichkeit bezeichnen wir als Disposition. Dabei versteht man unter Disposition ganz allgemein eine Krankheitsbereitschaft, die in einer Erhöhung der durchschnittlichen Erkrankungs Wahrscheinlichkeit zu sehen ist. Disposition steht damit der Resistenz gegenüber. Eine Erniedrigung der Resistenz führt zu einer Erhöhung der Disposition (575).

Augenblickliche Umweltfaktoren, Alter, Geschlecht und Konstitution ergeben für den Einzelnen die "individuelle Disposition".

Der Erfolg einer Schutzimpfung bzw. die nach einer Schutzimpfung möglichen Komplikationen stehen in direktem Zusammenhang mit der Disposition des Impflings zur Zeit der Impfung.

Im Impfling kann auch eine unterschiedliche genetische Disposition vorliegen; z.B. eine unterschiedliche Reaktion des Zentralnervensystems oder eine unterschiedliche Bereitschaft zu Allergien.

Wir kennen postvaccinale Encephalitiden nach Pockenschutzimpfungen der Menschen (359, 360, 361) und nach Tollwutschutzimpfungen beim Tier und Menschen (126, 221, 492, 738).

Nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse handelt es sich bei neuralen Komplikationen nach der Tollwutschutzimpfung um einen allergischen Vorgang, der durch das in der Vaccine enthaltene Hirngewebe ausgelöst wird. Der sog. "encephalithogene" Faktor ist dabei hauptsächlich an die myelinreiche weiße Hirnsubstanz aller warmblütigen Tiere gebunden (491).

Mayr et al. (584) und Baljer (30) konnten im süddeutschen Raum im Rahmen der Maul- und Klauenseuche-Flächenimpfungen 1967 bis 1970 nachweisen, daß die Bereitschaft zu Allergien

vom Soforttyp und Spättyp genetisch verankert ist. So fanden sie in gleichen Beständen Kuhfamilien mit einem sehr hohen "Allergieindex" und solche, die unter den gleichen Bedingungen keine Allergien zeigten. Lorenz und Straub (523) stellten bei der 1965/1969 im Bundesgebiet durchgeführten Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfungen fest, daß Häufigkeit der Allergien und Trächtigkeitsstörungen rassebedingt waren. Unter schwarzbunten Rindern traten Allergien seltener auf als bei Fleckvieh und bei rotbuntem Vieh. Beim Fleckvieh hing die Allergiehäufigkeit von der Weide- oder Stallhaltung ab. Bei Stalltieren ist die Wahrscheinlichkeit einer Allergie mehr als doppelt so groß als bei Weidetieren.

Die größten Unsicherheitsmomente bietet ein Impfling, der sich im Stadium einer klinisch inapparenten Infektion befindet.

Die klinisch inapparenten Infektionen werden von Mayr eingeteilt in:

Subklinische Verlaufsformen auf der einen Seite und die persistierenden Verlaufsformen auf der anderen Seite.

Die persistierenden Infektionen umfassen:

1. latente Infektionen,
2. tolerierte Infektionen,
3. okkulte Infektionen.

Von größter epizootiologischer Bedeutung ist das häufige Vorkommen latent infizierter Träger und Ausscheider des Erregers. Der latente Infektionszustand ist bei Virusinfektionen sehr häufig. Bei der latenten Infektion wird Virus vermehrt und ausgeschieden, ohne daß es zu irgendeiner Leistungsstörung von seiten des Organismus kommt. Latent Infizierte stellen eine stetige Gefahr für die Umwelt dar (566).

Der Virusträger selbst hält durch Interferenz, Interferonbildung und andere Abwehrmechanismen die Vermehrung des Erregers so unter Kontrolle, daß die Infektion nicht in eine Krankheit übergeht.

Allerdings kann dieses Gleichgewicht zwischen Virus und Wirt durch unspezifische Stress-Situationen so erheblich gestört werden, daß das Stadium der Latenz in offene Krankheit übergehen kann.

Im einzelnen sind Ursachen und Mechanismen, die zur Viruslatenz führen, noch nicht hinreichend bekannt.

Bei den tolerierten Infektionen liegt häufig eine immunologische Toleranz vor, die infolge früher, pränataler Infektion, also intrauterin entstanden ist, wie z.B. bei der lymphozytären Choriomeningitis der weißen Mäuse. Derartige Tiere sind zeitlebens tolerant gegenüber dem Virus, vermehren es, scheiden es aus, werden aber nicht krank, entwickeln auch keine Immunität (566). Ähnlich liegen die Dinge bei der Immuntoleranz von kongenital infizierten Hühnerküken gegenüber dem Leukosevirus.

Viruslatenz ist besonders mit Erregern in Zusammenhang gebracht worden, deren Synthese sich im Zellkern vollzieht; sie manifestieren sich teilweise in Form von Einschlußkörperchen.

Das Musterbeispiel ist die bei zahlreichen Menschen vorhandene latente Infektion mit dem Herpes simplex-Virus (892).

In dem System "Impfling" müssen schließlich noch die "negative Phase" und die Provokationsimpfung erwähnt werden, auf die in den Kapiteln 4.4.3.1 und 4.4.3.2 näher eingegangen wird.

Die "negative Phase" bedeutet eine vorübergehende Schwächung der Abwehrkräfte. Fällt in diese Phase ein zweiter Stress, z.B. Impfstress, würde es damit zu einer Verschlechterung der Gesamtdisposition, einer "Provokation" kommen (713, 715, 721).

Eine Provokationsimpfung erhöht die Sterblichkeit und Komplikationsrate bei Geimpften, sie verkürzt die mittlere Überlebenszeit und verändert dadurch den Epidemieablauf in charakteristischer Weise (726).

3.2 Impfstoffe

Für die aktive Immunisierung unserer Tierbestände stehen uns Lebendimpfstoffe, Impfstoffe aus inaktivierten Erregern, Spaltimpfstoffe, Totimpfstoffe und Toxoidimpfstoffe zur Verfügung, je nachdem, ob sie den Erreger in vermehrungsfähiger, inaktivierter, aufgespaltener oder abgetöteter Form enthalten oder sich nur aus Anatoxinen zusammensetzen.

Den schematischen Überblick über die wichtigsten Aufbau-
prinzipien der einzelnen Impfstoffarten vermittelt die
Abbildung 3.

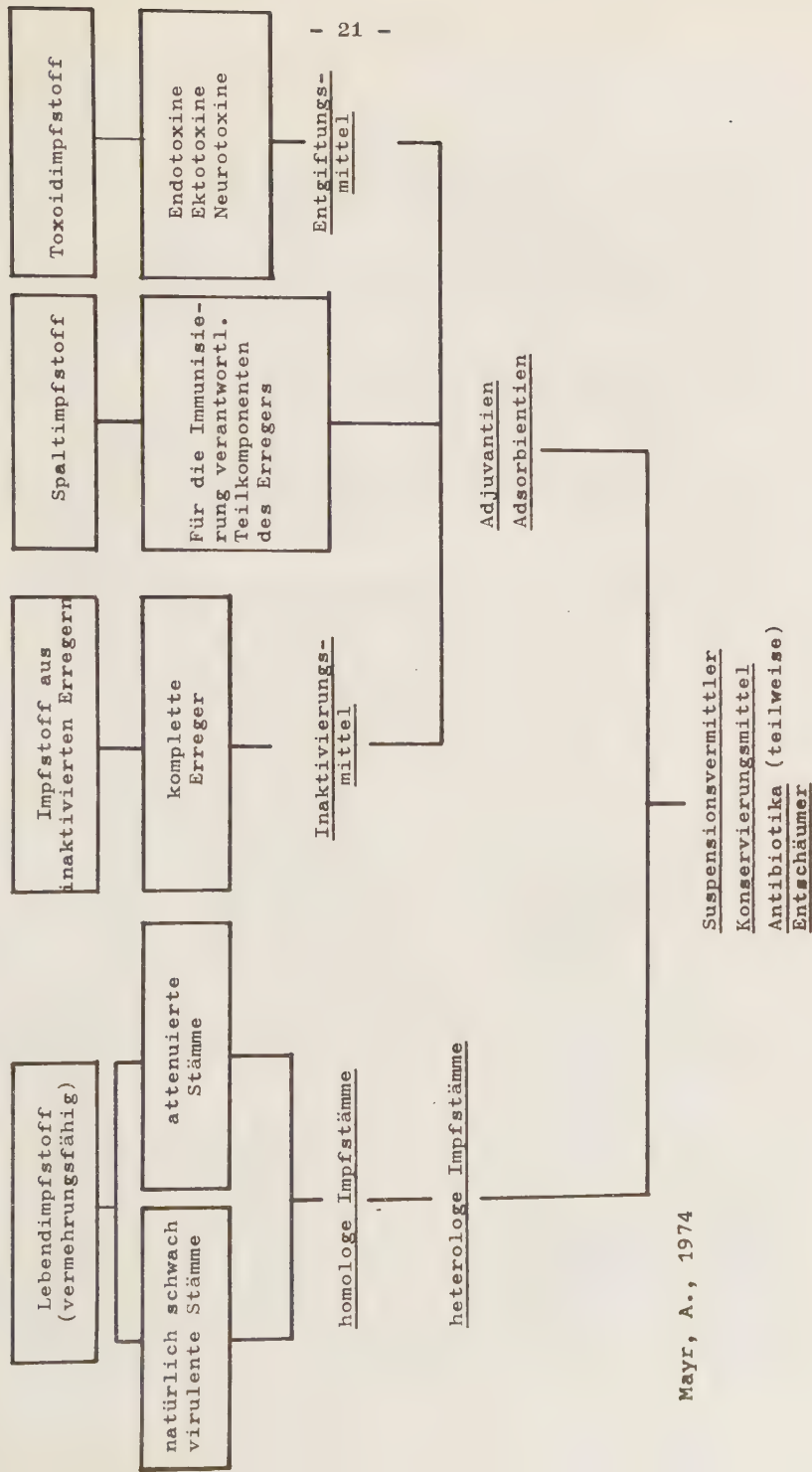
Alle heute gebräuchlichen Lebendimpfstoffe enthalten natürlich vorkommende, avirulente oder schwach virulente oder künstlich attenuierte, aber noch vermehrungsfähige Keime (572).

Neben homologen oder heterologen Impfkernen sind i.d.R. meist noch folgende Substanzen vorhanden: Stabilisatoren, Konservierungsmittel und teilweise Entschäumer und Antibiotika.

Der Einsatz von homologen Lebendimpfstoffen führt zu einem kontrollierten und gefahrlosen "Leben mit dem Erreger", d.h. Mortalität wie Morbidität werden signifikant gesenkt, in keinem Falle wird hierdurch als Bekämpfungsziel die völlige Tilgung der Seuche und die Ausrottung des Erregers versucht. Das Infektionsgeschehen wird nicht eliminiert, sondern lediglich in andere Bahnen gelenkt, als Erkrankungen verhindert werden.

Die weiteren Vorteile eines Lebendimpfstoffes liegen neben der Senkung der Morbiditäts- und Mortalitätsraten in seiner billigen Produktion, seiner einfachen Anwendung und seiner besseren Wirksamkeit, d.h. der Lebendimpfstoff

Abbildung 3: Wichtigste Aufbauprinzipien von Impfstoffen



führt zu einer länger dauernden und vor allen Dingen komplexen Immunität, also zu humoralen und zellulären Immunitätsvorgängen, wie sie auch als Folge natürlich ablaufender Infektionen auftreten würden (579).
Ein typisches Beispiel für den erfolgreichen Einsatz einer Lebendvaccine in der Tierseuchenbekämpfung und seine Auswirkung auf das Seuchengeschehen ist die Trinkwasservaccine gegen die atypische Geflügelpest (573).

Bei Lebendimpfstoffen, die einen heterologen Impfkern enthalten, führt die Impfprophylaxe nicht zu einem, wenn auch gefahrlosen Leben mit dem Seuchenerreger, sondern zu seiner Verdrängung.

Diese Impfstoffe, z.B. Geflügelpockenimpfstoffe auf der Basis von Tauben- und Putenpockenvirus, Masernimpfstoff gegen die Hundestaupe, Myxomimpfstoff auf der Basis von Fibromvirus, Menschenpockenimpfstoff mit Vacciniavirus sind für den Impfling i.R. unschädlich.

Bei den großen Vorteilen, die Lebendvaccinen auszeichnen, sind die homologen Lebendimpfstoffe jedoch mit einer gewissen Problematik belastet.

Die Vor- und Nachteile von Lebendimpfstoffen sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Für den Impfling bedeutet die Applikation eines homologen Lebendimpfstoffes ein "Leben mit dem Erreger" und somit eine gewisse Gefahr für den Impfling und dessen Umgebung.

Nicht immer lassen sich die Forderungen nach Wirksamkeit und Unschädlichkeit optimal kombinieren. Wird der Attenuierungsvorgang zu weit getrieben, kann es rasch zu einem Verlust der immunisierenden Eigenschaften kommen. Eine gewisse Vermehrung des Impfvirus im Impfling ist aber notwendig, damit ausreichende Immunisierungsvorgänge ablaufen können.

Tabelle 3: Vorteile und Nachteile von Lebendimpfstoffen und Antigenimpfstoffen

Art des Impfstoffes	Vorteile	Nachteile
Lebendimpfstoffe	komplette Immunität Infektionsimmunität Interferon TBC unspezifische + para- spezifische Wirksamkeit schnelle Wirkung keine Provokation leichte Applikation billige Herstellung Notimpfung Senkung der Infektions- raten Senkung der Morbidität	Leben mit dem Erreger Erregerausscheidung Impferkrankung Impfkeime im Fleisch Rückwandlung zur Virulenz Kontaminations- gefahr mit anderen Keimen
Antigenimpfstoffe, (inaktiviert, abgetötet, Spalt-, Toxoidimpfstoffe)	keine Ausscheidung von Impfkeimen keine Impferkrankung Schritt zur Tilgung der Seuche	nur humorale Immunität nur spezifische Wirksamkeit schlechtere Applizierung postvaccinale Allergien Provokationen später Impfschutz teure Herstellung

Der Verlauf der Impfung ist nicht allein von dem verwendeten Impfstamm, sondern ebenso sehr von der Reaktionsfähigkeit und Abwehrlage des Impflings abhängig. Während der Impfstamm in seinen biologischen Eigenschaften genau zu analysieren ist und somit einen bekannten Faktor darstellt, ist die individuelle Abwehrlage des Impflings i.d.R. unbekannt. So kann es gelegentlich vorkommen, daß ausreichend attenuierte Impfstämme bei Impflingen mit geschwächter Abwehrlage, z.B. durch Krankheit oder Streßsituationen, eine spezifische Impferkrankung auslösen (572).

Eine weitere Gefahr homologer Lebendimpfstoffe besteht darin, daß der Impfstamm über Speichel, Urin und Kot ausgeschieden wird. Nichtgeimpfte können dadurch gefährdet werden.

Fernerhin ist auch das Verhalten des Impfvirus im Impfling von Bedeutung. Kommt es nach der Impfung zu einer länger dauernden Viraemie, der eine Ansiedlung des Virus in inneren Organen oder auch nur ein länger dauerndes Persistieren von Virus im Blut, Knochenmark oder in Lymphknoten folgt, so kann das Impfvirus beim Handel mit Schlachtprodukten von geimpften Tieren, besonders im Gefrierfleisch, von einem Land in das andere verschleppt werden.

Des weiteren kann durch schnelle Passagen des Impfvirus im natürlichen Wirt eine Rückwandlung zur Virulenz auftreten. Bei einer massierten Tierhaltung ist dieser Punkt besonders wichtig, da das Impfvirus sehr schnell entsprechende Passagen durchlaufen kann.

Zudem befürchtet man sog. Spontanmutationen bei der Impfvirusvermehrung selbst. Durch die Impflinge würde dann nicht nur das bekannte Impfvirus, sondern ein verändertes Virus ausgeschieden, das sich jeder Kontrolle entzieht (572).

Nach Mayr und Eckerskorn (576) enthielten alle bisher beim Einsatz von Lebendvaccinen als sog. "Rückwandlung" be-

schriebenen Fälle noch nicht genügend abgeschwächte Impfstämme. Nach ihren Erfahrungen liegt der beste Schutz vor möglichen Virulenz-Rückwandlungen darin, daß Lebendvaccinen in Handel kommen sollen, die genügend attenuierte bzw. modifizierte und genetisch stabile Keime enthalten.

Eine weitere Gefahr droht von der Produktionsseite, wobei sich in die Lebendimpfstoffe unerwünschte, fremde Begleitkeime einschleichen können.

Für die Impfstoffherstellung werden stets Zellsysteme benutzt, die bei einer latenten Infektion die verschiedensten Erreger beherbergen können (95).

Bei Lebendimpfstoffen, die z.B. aus dem bebrüteten Hühnerei hergestellt werden, ist eine Fremdvirusbeimengung mit all den Erregern möglich, die beim Huhn transovariell übertragen werden. Neben Salmonellen, Mykoplasmen, Tuberkelbakterien können in Hühnereiern Leukoseviren, das Newcastle-Virus, das Virus der infektiösen Bronchitis, das Psittakose-Ornithose-Virus, das Kükenencephalitis-Virus, Celo-Viren und bestimmte Adeno-Viren enthalten sein (576).

Über Kontamination von Impfstoffen mit Fremdkeimen wird ausführlich an einer späteren Stelle dieser Arbeit (4.4.2.7) berichtet.

Den Lebendimpfstoffen stehen inaktivierte Impfstoffe, Spaltimpfstoffe, Totimpfstoffe und Toxoidimpfstoffe gegenüber. Bei den inaktivierten Impfstoffen wird der komplette Erreger durch physikalische und chemische Methoden soweit behandelt, daß er in nicht mehr vermehrungsfähiger Form vorliegt (240, 357), oder der Erreger wird durch eine kombinierte, chemische Behandlung z.B. so aufgespalten, daß die immunisierende Komponente in reiner Form gewonnen, und nur sie für den Impfstoff verwendet wird.

Als Beispiel hierfür seien die Spaltimpfstoffe gegen Influenza und Tollwut erwähnt.

In Totimpfstoffen liegt der Erreger in abgetöteter Form vor. Die Toxoidimpfstoffe enthalten entgiftete Toxine.

Ausgangsmaterial und Verarbeitung bestimmen im wesentlichen die Qualität dieser Vaccinen. Besonders wichtig ist, daß das Ausgangsmaterial reichlich immunisierendes Antigen enthält. Deshalb eignen sich nur wenige gut immunogene Stämme für die Produktion von Totimpfstoffen, und für Toxoidvaccinen nur Stämme mit einem guten Toxinbildungsvermögen.

Zur Verbesserung der Wirksamkeit werden den nicht vermehrungsfähigen Impfstoffen folgende Stoffe zugesetzt: Adsorbentien und Adjuvantien zur Steigerung der antigenen Wirksamkeit; Konservierungsmittel zur Verbesserung der Haltbarkeit; Suspensionsvermittler und Entschäumer zur Verbesserung der Löslichkeit und teilweise Antibiotika.

Der Einsatz von Impfstoffen aus nicht vermehrungsfähigen Erregern führt nicht zu einem Seßhaftwerden des Erregers, sondern dient der Seuchentilgung. Bei Seuchen, die nicht "heimisch" sind und bei denen subklinische Infektionen und Erregerreservoirs epidemiologisch keine Rolle spielen, die aber ständig von außen in einen Bestand oder ein Land eingeschleppt werden können, ist die Prophylaxe mit derartigen Impfstoffen die Methode der Wahl (579).

Im Gegensatz zu den Lebendimpfstoffen sind Antigen-Impfstoffe unschädlicher, eine Impferkrankung kann nicht ausgelöst werden, es sei denn, die Impfkeime sind ungenügend inaktiviert.

Die Vorteile und Nachteile von Antigenimpfstoffen sind in der Tabelle 3 aufgeführt.

Fernerhin kommt es zu keiner Ausscheidung des Erregers. Neben diesen Vorteilen sind die Antigen-Impfstoffe auch mit Nachteilen behaftet.

Im Gegensatz zu den Lebendimpfstoffen erfolgt keine so gute Immunisierung, es kommt überwiegend nur zu einer humoralen Immunitätsausbildung, die Immunität entwickelt sich später und ist von kürzerer Dauer (590). Die größte Gefahr einer aktiven Immunisierung mit Antigen-Vaccinen besteht jedoch in dem Auftreten post-vaccinaler Allergien.

Bei einer passiven Schutzimpfung müßte anstelle des Systems "Impfstoff" das System "Immunserum" eingefügt werden. Es ist nicht so variabel bezüglich seiner Einzelkomponenten wie der Impfstoff, steht aber zu den anderen Systemen in etwa gleicher Relation.

Die wichtigsten Einzelfaktoren beim "Immunserum" sind:

toxische Begleitstoffe,
Fremdeiweiß,
sonstige allergieauslösende Stoffe,
Konservierungsmittel
und ungewollte mikrobielle Kontaminationen.

Die Nachteile einer passiven Immunisierung bestehen darin, daß der Schutz wirkungslos ist bei Krankheiten, die nicht über das Blut ablaufen, und daß der erzielte Schutzeffekt kaum länger als 14 Tage anhält. Fernerhin besteht erhöhte Allergiegefahr.

Trotz einiger Mängel kann in bestimmten Situationen auf die Methode der passiven Immunisierung nicht verzichtet werden. Sie hat den Vorzug, daß die Schutzwirkung sofort nach der Impfung eintritt.

Die Vorteile und Nachteile einer passiven Immunisierung sind in der Tabelle 4 aufgeführt.

Eine weitere Impfmethode stellt die Simultanimpfung dar, bei der es sich um eine Kombination zwischen aktiver und passiver Immunisierung handelt.

Tabelle 4: Vorteile und Nachteile einer passiven Immunisierung

Vorteile	schnelle Wirksamkeit individueller Schutz unabhängig von der Fähigkeit, aktiv eine Immunität zu bilden
Nachteile	schützt nicht 100%ig wirkt nur humoral Schutz verschwindet nach 2-3 Wochen Allergiegefahr wirkungslos, wenn bereits Organmanifestation keine Wirksamkeit bei lokalen Infektionen, Infektionen, die über die Nervenbahnen laufen und die transkanikulär laufen

In den letzten Jahren entwickelten sich schließlich noch die Kombinationsimpfungen, bei denen gegen mehrere Krankheiten gleichzeitig geimpft wird.

Dieses Verfahren wurde möglich, als man entdeckte, daß der Organismus in der Lage ist, gegen immunisierende Antigene Antikörper oder Immunzellen zu bilden. Der ausgebildete Schutz wird jedoch umso schwächer, je mehr Antigene beteiligt sind. Es wird deshalb in der Regel eine Kombination von mehr als 4-5 Antigenen nicht vorgenommen. Der Gefahr einer verminderten Immunantwort wird durch eine Boosterimpfung begegnet.

Es lassen sich inaktivierte Vaccinen mit Lebendimpfstoffen genau so gut kombinieren wie Virusimpfstoffe mit bakteriellen Impfstoffen.

Kombinationsimpfstoffe haben sich besonders in der Hundep Praxis durchgesetzt. So können wir gegen die Staupe, gegen die Hepatitis contagiosa canis und gegen die Leptospirose gleichzeitig mit einer Spritze impfen (4, 209).

Seit einigen Jahren werden auf dem Geflügelsektor Kombinationsimpfstoffe mit Erfolg eingesetzt, so z.B. gegen die Hühnerpest und Hühnerpocken (62).

Beim Rind ist die Entwicklung von Kombinationsimpfstoffen in erster Linie zur Prophylaxe gegen die Kälbererkrankungen wichtig. Unsere Aufzucht wird von zahlreichen Erregern bedroht, von denen sich jeweils ein anderer Keim durchsetzt. Besonders bewährt hat sich der Kombinationsimpfstoff gegen die Parainfluenza-3-Mucosal Disease- und Pasteurella haemolytica-Infektion (586) und gegen die respiratorischen Erkrankungen der Rinder (434, 788).

Auch auf dem Schweinesektor setzt sich die Immunprophylaxe mit Kombinationsimpfstoffen immer mehr durch (650, 685).

So sind z.B. Kombinationsvaccinen gegen Rotlauf und Schwei-

nepest (610), Aujeszky'sche Krankheit, die Schweinepest, den Rotlauf (697) und die Pasteurellose (73) mit Erfolg eingesetzt worden.

In diesem Zusammenhang müssen noch die polyvalenten Impfstoffe erwähnt werden, die bei Krankheiten, wie z.B. bei der Poliomyelitis oder Maul- und Klauenseuche eingesetzt werden, weil die spezifischen Erreger in serologisch oder immunologisch unterschiedlichen Typen in der Natur auftreten.

Die Immunisierung durch einen Typ schützt nicht vor einer Erkrankung durch den anderen Typ.

3.3 Umwelt

Beim Zustandekommen einer Impfkomplication muß dem System "Umwelt" besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Bei dem System "Umwelt" haben wir es mit unbelebten und belebten Faktoren zu tun (einen Überblick gibt die Abbildung 4).

Unter den leblosen Faktoren spielen Ernährung, Klima, Hygiene und ökonomische Faktoren die wichtigste Rolle. Nach Wiesner et al. (923) sollte man unterscheiden zwischen den Fütterungsschäden, die durch technische Fehler bei der Fütterung, wie falsche Zubereitungs- und Verabfolgungsweise hervorgerufen werden, den Futterschäden durch Einverleibung von Futterstoffen, die gesundheitliche oder unverträgliche Substanzen enthalten, sowie den Erscheinungen der Fehlernährung. Mangel an verdaulichem Protein, Vitaminen, Spurenelementen und Mineralstoffen besonders im Jugendstadium haben erhebliche Entwicklungs- und Wachstumsstörungen zur Folge. Überdosierung von Milchaustauschern, Fehler in der Fütterungstechnik, wie zu niedrige Tränketemperatur und

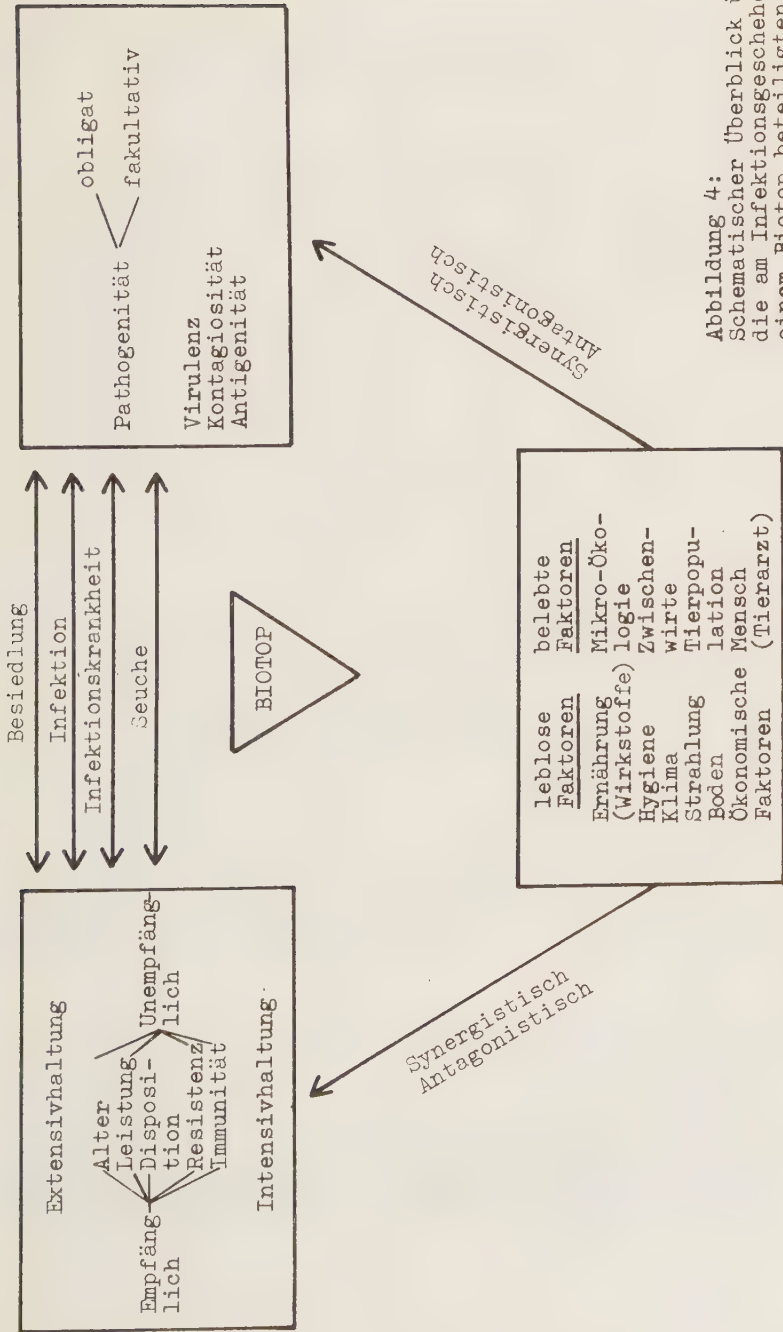


Abbildung 4:
Schematischer Überblick über
die am Infektionsgeschehen in
einem Biotop beteiligten Erreger-,
Wirt- und Umweltsysteme mit ihren
infektionsfördernden bzw. -hem-
menden Faktoren.

Verabreichung nicht einwandfreier Futtermittel führen zu Schäden in der Aufzucht (690). Weiterhin sind schroffe Futterwechsel zu vermeiden (531).

Makro- und mikroklimatische Einflüsse bestimmen weitgehend das Wohlergehen und die Abwehrleistung eines Tieres. Besonders die klimatischen Komponenten Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftbewegung können durch Kombinations- und Komplexwirkung das Lebewesen günstig oder ungünstig beeinflussen (856). Marschang weist in seinem Sammelreferat (542) auf die Bedeutung des Stallklimas für die Leistungsbereitschaft der Haustiere hin. Temperatur und Luftfeuchte werden für die einzelnen Tierarten angegeben. Während die Kälber bei ihrer Geburt über ein gut ausgebildetes Thermoregulierungsvermögen verfügen, ist dieses bei neugeborenen Ferkeln, die zudem nackt und ohne subkutanes Fettgewebe geboren werden, noch nicht ausgebildet. Sie leiden im kalten Stall an Kältezittern, Bewegungs- und Saugunlust. Demzufolge nehmen die Ferkel unzureichend oder zu spät die Kolostralmilch auf. Die Gammaglobuline, die sie über die Kolostralmilch erhalten, sind Vermittler der passiven Immunität und bieten die Grundlage für die spätere eigene Antikörperbildung.

Zieht man fernerhin in Betracht, daß die Darmwand des Neugeborenen nur einige Stunden für Antikörper und Gammaglobuline durchlässig bleibt (419), wird erkenntlich, daß jede Verspätung der Kolostralmilchaufnahme katastrophale Folgen haben kann.

Schoop u. Mitarb. (823), Kalich u. Mitarb. (419) stellten fest, daß im kalten Stall der Blutzucker neugeborener Ferkel rasch abgebaut wird. Das führt zu Schwächeerscheinungen und folglich zu verminderter, verspäteter oder verhaltener Kolostralmilchaufnahme. Nach Kovacs (468) beginnen in kalter Umwelt aufgewachsene Ferkel erst spät und unzureichend mit dem Aufbau eigener Antikörper. Sie sprechen nur schwer

auf Schutzimpfungen an und erlangen keine hinreichende aktive Immunität.

Im Hinblick auf Schutzimpfungen ist auch die Akklimatisation von Bedeutung; ältere und tragende Tiere sind weniger anpassungsfähig als junge und nichttragende Tiere (109, 110, 820). Manche Akklimatisationsstörungen wären zu vermeiden, würde die Zeit der Verlegung der Tiere in einem klimatisch günstigen Jahresabschnitt durchgeführt (820).

In einem belastenden Klima erzeugt das akklimatisierte, d.h. physiologisch angepaßte Tier höhere Nutzleistungen als das nicht akklimatisierte Tier (75).

Die Akklimatisation muß als eine Wirksamkeitskomponente beim Zustandekommen einer Impfreaktion angesehen werden.

Neben den unbelebten spielen die belebten Umweltfaktoren in der Tierpopulation eine sehr entscheidende Rolle. (einen Überblick gibt die Abbildung 4). Nach Mayr u. Rojahn (580) bilden Massentierhaltungen wegen der auf engstem Raume zusammenlebenden erhöhten Tierzahl einen Kristallisationspunkt von Krankheitserregern. Die Haftungschance von Infektionserregern steigt bei einem "crowding" expositionell an.

Unumgänglicher Bestandteil prophylaktischer Maßnahmen ist ein möglichst geringer Personenverkehr, die Verwendung möglichst keimfreier Futtermittel und die Durchführung von Desinfektionsmaßnahmen.

3.4 Impfakt

Das System "Impfakt" ist relativ gut kontrollierbar. Mit Ausnahme der Gefahr einer Provokationsimpfung können al-

le schädlichen Faktoren durch fachgerechte Durchführung der Impfung kontrolliert werden.

Der tierische und menschliche Organismus antwortet nach Selye (837) auf quantitativ erhebliche und qualitativ außerordentlich unterschiedliche Reize, wie angestrengte Muskularbeit, Übermüdung, Trauma, Infektion und Intoxikation, Medikamente, Impfungen, Mangelernährung, Röntgenstrahlen, Hitze, Kälte und emotionellen Zwang neben spezifischen Reaktionen (z.B. Antigen-Antikörperreaktion) mit einer nahezu gleichförmigen unspezifischen Standardreaktion in Form des "Allgemeinen Adaptations-Syndroms" (AAS) objektiv meßbarer körperlicher Veränderungen. Die allen diesen als Stressoren bezeichneten Reizen gemeinsame Eigenschaft, die zum Allgemeinen Adaptations-Syndrom führt, wird als Stressoreffekt und die von ihm ausgelöste Zustandsänderung als Stress bezeichnet.

Nach Selye's Ansicht verlaufen die unspezifischen Abwehrreaktionen in drei Phasen:

1. Alarmreaktion (AR)
 - a) Schock
 - b) Gegenschock
2. Resistenzstadium (RS)
3. Erschöpfungsstadium

Jede Belastung des Körpers kann auf nervösem oder humoralem Wege zu einer allgemeinen Schädigung, zum Schock, führen. Dieser oder der auslösende Reiz selbst verursachen den Gegenschock. Auf noch nicht völlig geklärtem Wege wird die Hypophyse alarmiert und zur Ausschüttung des die Nebennierenrinden (NNR) aktivierenden Hormons (adrenocorticotropes Hormon, ACTH) veranlaßt. Unter seinem Einfluß gibt die Nebennierenrinde bevorzugt Hormone, die den Eiweiß- und Zuckerstoffwechsel beeinflussen, ab, die sog. Glucocorticoide, die

Selye als "antiphlogistische Corticoide" bezeichnet, und deren z.Zt. bekanntester Vertreter das Cortison ist. Daneben werden aber auch Hormone ausgeschieden, die bevorzugt auf den Mineralhaushalt einwirken, die sog. Mineralocorticoide, nach Selye "prophlogistische Corticoide". Die Wirkung letzterer wird noch durch die Ausschüttung von Wachstumshormon aus der Hypophyse (somatotropes Hormon, STH) unterstützt (499).

Die prophlogistischen Corticoide steigern die Reaktionskraft des Bindegewebes und seine Fähigkeit zur Proliferation; sie erhöhen das Entzündungspotential des Körpers, während die antiphlogistischen Corticoide das Bindegewebe schwinden lassen und die Infektionsausbreitung begünstigen. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Cortison hemmen die Bildung von Antikörpern nach spezifischer Sensibilisierung, wobei initial ein gewisser Anstieg der Serumantikörper, möglicherweise durch den Zerfall der Lymphocyten bedingt, beobachtet wird. Die Antigen-Antikörperreaktion wird nicht beeinflusst (499). Die Möglichkeit mit ACTH bzw. Cortison Tuberkulin-Reaktionen zu unterdrücken, wird von verschiedenen Seiten unterschiedlich beurteilt. Das passive Arthusphänomen wird in einzelnen Fällen gehemmt, während es in anderen keine Änderung erfährt. Die Hemmung allergisch bedingter Vorgänge scheint nach den vorliegenden experimentellen klinischen Beobachtungen eine unspezifische zu sein und nur auf den allgemeinen entzündungshemmenden Eigenschaften der Hormone zu basieren (499).

Die Alarmreaktion verläuft in der Regel biphasisch mit einleitendem Schock und darauf folgendem Gegenschock. Während der Schock in erster Linie durch die dem Körper zugefügte Schädigung charakterisiert wird und funktionell zu Temperaturabfall, Blutdruckverminderung, Bluteindickung, vermehrter Durchlässigkeit der Kapillaren und anderen Erscheinungen führt, werden die Symptome des Gegenschocks vor al-

lem durch die aktive Verteidigung des Körpers gegenüber den sog. Stressoren-Reizen, die für den Organismus eine Belastung bedeuten, bestimmt. Als Stressoren kommen unter anderem Kälte, Sonnen- und Röntgenstrahlen, Hunger, Vergiftungen, Infektionen und Impfungen infrage. Ist die Belastung nur leichter Art, so klingt der ganze Reaktionsprozeß ohne nennenswerte Störungen ab. Dauert der ursächliche Reiz jedoch an, so tritt der Organismus, der sich dieser Belastung anpaßt, in eine zweite Periode, in das Stadium der Resistenz ein. Der in der Alarmreaktion aus dem Gleichgewicht gebrachte Stoffwechsel ist nun wieder ausgeglichen, wobei Störungen sogar überkompensiert werden können. Die Widerstandsfähigkeit ist jedoch nicht unbeschränkt. Sie äußert sich in erster Linie nur dem auslösenden Reiz gegenüber, während sie gegenüber einem zweiten andersartigen Stressor in der Regel vermindert ist. Auch zeitlich ist das Resistenzstadium begrenzt und kann schließlich unter einem dauernden Reiz zusammenbrechen. Damit hat der Organismus das dritte und letzte Stadium, die Erschöpfungsphase erreicht.

Als Ursachen für Entgleisungen des AAS, die nach der Selye'schen Konzeption die Ursache von Krankheiten sein können, erscheinen folgende wichtig:

1. ein absoluter Überschuß oder ein Mangel an während eines Stress produzierten Corticoiden,
2. ein absoluter Überschuß oder Mangel an Corticoiden, der nicht auf die Sekretion bezogen werden kann, sondern durch Fixierung dieser Hormone in der Peripherie bedingt wird,
3. ein Mißverhältnis zwischen den antiphlogistischen Corticoiden einerseits und den prophlogistischen Corticoiden andererseits während eines Stress,

4. durch einen Stress verursachte Stoffwechselstörungen, die die Antwort der Empfangsorgane auf Wirkstoffe des adrenocorticalen Systems in abnormer Weise verändern (499).

Da im Sinne Selye's jede Belastung des Körpers mit einer unspezifischen Reaktion beantwortet wird, kann eine Impfstoffapplikation auch zum "Stressproblem" werden. Aus der humanmedizinischen Praxis wissen wir, daß Menschen allein schon beim Anblick einer Spritze in Ohnmacht fallen. Bei Tieren wirken lange Bahn- und Schifftransporte und alle Milieuveränderungen ungünstig auf das Allgemeinbefinden. Sie leiden an Hunger- und Durstgefühl und sind zudem oft sehr aufgeregt. Müssen Schutzimpfungen in diesem Zustand vorgenommen werden, kann es neben Verletzungen an den Gliedmaßen (Frakturen usw.) durch fehlgesetzte Applikationsweise und eventuell falsche Dosierung des Impfstoffes zu postvaccinalen Komplikationen in Form von Abszessen, Phlegmonen an der Impfstelle oder sogar zum Schock kommen.

Ein wichtiger Impfschaden, der zu Lasten des Impfkates geht, ist schließlich noch die ungewollte Verbreitung von Infektionserregern dadurch, daß die Impfkanüle zwischen jeder Impfung nicht gewechselt wird.

Über plötzliche Schweinepestausbrüche nach Rotlaufimpfungen wurde berichtet (854).

Im Jahre 1937 hatte die Übertragung der infektiösen Anämie durch einen Borna-Impfstoff verheerende Folgen. Dieser Impfstoff wurde aus Gehirnen von spontan kranken Borna-Pferden gewonnen, unter denen sich unerkannte Anämieträger befanden. Zirka 3.000 geimpfte Pferde mußten getötet werden (260).

In der Humanmedizin rechnet man ebenfalls mit gelegentlicher iatrogener Virusübertragung. So kann z.B. die Serumhepatitis durch Injektionen, Vaccinationen, Blutentnahmen und auch

Bluttransfusionen übertragen werden (303, 502, 728, 893).

3.5 Applikationsart

In der Veterinärmedizin stellt die billigste und einfachste Methode einer prophylaktischen Impfung die Verabreichung eines Impfstoffes per os, bevorzugt über das Trinkwasser dar. Wie die Untersuchungen mehrerer Autoren zeigten, führt eine per os-Immunisierung nicht nur zu einer raschen und guten humeralen Immunität, sondern es kommt daneben auch zu einem wirksamen lokalen Schutz an den Schleimhäuten des oberen Digestionstraktes (518, 625, 626, 717, 720, 722).

Im Gegensatz zu anderen Immunisierungsmethoden kann sie schon während der Neugeborenen-Phase eingesetzt werden (625).

Eine Reihe von neu entwickelten Impfstoffen wurden bisher als Trinkwasservaccinen verabreicht.

An erster Stelle steht die Trinkwasservaccine gegen die atypische Geflügelpest. Die Grundlage bilden sog. lentogene Stämme (B₁, La Sota, F-Stämme), die in der Natur vorkommen und außerordentlich schwach virulent sind.

Weitere Trinkwasservaccinen beim Geflügel sind die Vaccinen gegen die infektiöse Bronchitis und die aviäre Encephalomyelitis (AE). Beide Impfstoffe werden im bebrüteten Hühnerei hergestellt, befriedigen bezüglich Unschädlichkeit aber noch nicht ganz. Für die Herstellung der Trinkwasservaccinen gegen die aviäre Encephalomyelitis stehen zur Zeit nur virulente Stämme, vor allem der Calnek-Stamm zur Verfügung (141,142). Tiere unter zehn Wochen sollten nicht geimpft werden (198,312). Bei keiner Impfung ist die tierärztliche Überwachung und Durchführung so wichtig wie bei dieser.

Auch die Trinkwasservaccine gegen die infektiöse Bronchitis befriedigt nicht ganz. Es sind nicht nur die hohe Virulenz

und die geringe Wirksamkeit zu beanstanden, ungeklärt ist vor allem die Frage nach der immunologischen Pluralität der Erreger (63, 573).

In der Humanmedizin wird in letzter Zeit mehr und mehr eine per os-Applikation der Pockenimpfstoffe diskutiert (371). Die Pockenschutzimpfung des Menschen ist nach wie vor durch eine relativ hohe Rate postvaccinaler Komplikationen belastet, wobei besonders die postvaccinale Encephalitis gefürchtet ist. In Anbetracht der engen Beziehungen zwischen Zentralnervensystem und Hautorgan ist eine Umgehung der Haut bei der Immunisierung möglicherweise von Vorteil.

Mayr und Mitarbeiter (593,730) bewiesen, daß eine Schutzwirkung gegen Geflügelpocken auch per os grundsätzlich möglich ist. Für die Trinkwasservaccine eignet sich ein besonders charakterisierter in Hühnerembryofibroblasten-Kulturen attenuierter Hühnerpockenstamm. Aufgrund der Wirksamkeitsuntersuchungen erwies sich eine Impfung über das Trinkwasser der individuellen Impfstoffapplikation mittels Pipette deutlich überlegen. Versuchstiere, die im Alter von 5 und 26 Tagen über das Trinkwasser geimpft wurden, waren bei Belastung zu etwa 84% lokal und zu etwa 86% zentral geschützt, dagegen war die Tiergruppe, bei der der Impfstoff mittels Pipette individuell und in genauer Dosis verabfolgt worden war, nur zu etwa 70% geschützt.

Beim Trinkvorgang erfährt das Impfvirus viel engeren und auch längeren Kontakt mit allen Schleimhäuten des oberen Verdauungstraktes als bei Applikation mittels Pipette, bei der die gesamte Impfstoffmenge rasch abgeschluckt wird und weit weniger Zeit für eine Persorption an den Schleimhäuten des oberen Digestionstraktes hat. Für eine belastbare Impfmunität scheint aber nach Mayr gerade diese Persorption im Rachenbereich von Bedeutung zu sein(593).

Die Möglichkeit, per os-Vaccinen auch bei Schweinen anwenden zu können, bewiesen die Versuche Goerttler's und Hubrig's (297). In zeitlichen Abständen wurden Schweinen nacheinander Rotlaufbakterienstämme der serologischen Typen N, B, A verfüttert; alle Kulturen wurden reaktionslos vertragen, keines der Tiere zeigte Symptome einer Rotlauferkrankung. Kulesko und Sikov (489) stellten orientierende Versuche zur oralen Immunisierung gegen Schweinepest und Rotlauf an und folgerten aus den Untersuchungsergebnissen, daß auf diese Weise eine Möglichkeit der Gruppenimmunisierung besteht. Gleichfalls konnten Ose und andere Autoren (664, 504) Schweine nach einmaliger Applikation eines Rotlaufstammes über das Trinkwasser immunisieren, von denen 85-90% eine Immunität von 14 Tagen bis etwa 6 Monaten aufwiesen. Der Großversuch von Meese und Mitarbeitern (611) führte zu dem Ergebnis, daß 80% der Schweine nach einmaliger Verabreichung eines geeigneten Lebendimpfstoffes über das Trinkwasser eine belastungsfähige Immunität besaßen.

Solovjov (847) berichtete, daß er über Milch und Wasser Ferkeln eine schwach virulente Trockenvaccine gegen Rotlauf verabreichte, die nach seinen Angaben zu einer stabilen Immunität führte. Die Tiere waren gegenüber einer intrakutanen Infektion mit virulenten Rotlaufkulturen resistent.

In Analogie zur Polio-Schluckimpfung beim Menschen entwickelten Mayr und Correns (564) eine Trinkwasservaccine gegen die ansteckende Schweinelähmung. Die Grundlage ist ein in mehr als 100 Passagen in Schweinenierenkulturen attenuiertes Teschenvirus, das Jungschweine nach intracerebraler und intranasaler Impfung nicht mehr krank macht, sie aber gut immunisiert.

Ähnlich einfach und billig wie die Trinkwasserimpfung ist

die Inhalationsimmunisierung (Aerosol). Um lungengängige Aerosole zu erzeugen, eine einigermaßen genaue Dosierung und ausreichende Aufnahme von Impfstoff in einer bestimmten Zeit erzielen zu können, werden entsprechend konstruierte Apparate benötigt. Heubner (362) hat 1920 Bedingungen für die Konstruktion solcher Apparate erarbeitet, wobei Begriffe wie Nebelmenge, Nebeldichte, Durchmesser der Nebeltröpfchen für die Aerosolanwendung eingeführt wurden. Diese Impfmethode wird hauptsächlich in Pelztierbetrieben (5, 6) und in Geflügelbetrieben angewendet. Verimpft werden können alle vorher als Trinkwasservaccinen besprochenen Geflügelimpfstoffe (377, 497). Der Inhalationsweg wird gewöhnlich nicht als Erst-, sondern als Zweit- oder Boosterimpfung eingesetzt.

Ebenfalls aus der Geflügelpraxis stammt die intranasale Impfung, bei der es zu einer Vermehrung des Impfvirus in den Respirationsschleimhäuten kommt, und in denen dadurch eine gute örtliche gewebegebundene Immunität erreicht wird. Heute scheint sich diese Impfmethode auch bei größeren Tieren einzubürgern. So entwickelte Bögel (87, 88) einen Lebendimpfstoff gegen die Parainfluenza-3-Infektion des Rindes, der intranasal appliziert wurde. Die Abschwächung des Virus erfolgte in Kälbernierenkulturen. Der Impfstamm ist für kolostrumfrei aufgezogene Kälber bei jeder Impfung unschädlich. Die Impfung kann bereits bei jungen Kälbern, auch wenn sie noch über einen gewissen passiven Schutz vom Kolostrum her verfügen, durchgeführt werden (921). Einen weiteren intranasalen Impfstoff stellt die Lebendvaccine gegen die Rhinopneumonitis des Pferdes dar (192).

Meese und Mitarbeiter (611) konnten Läufer Schweine gegen Rotlauf auf aerogenem Wege zu 100% immunisieren, und Kusnir et al. (490) gelang es, Jungschweine mit einer Gewebekulturvaccine als Aerosol gegen Schweinepest zu impfen. McKercher und Crenshaw (609) impften intranasal kolostrum-

frei aufgezogene Kälber gegen die infektiöse Rhinotracheitis (IBR). Es traten keine Krankheitserscheinungen auf, jedoch wurde das Vaccinevirus auf Kontakttiere übertragen. Todd et al. (883) vaccinierten intranasal Kälber und tragende Kühe mit einem avirulenten über Kaninchennieren-Zellkulturen hergestellten IBR-Virus-Impfstoff. Schäden traten weder bei den Kälbern noch bei den tragenden Kühen auf. Die intranasal applizierte Vaccine führte zu einer besseren und einheitlicheren Bildung humoraler Antikörper als die gegenwärtig zur Verfügung stehenden intramuskulär zu applizierenden Vaccinen.

Als spezielle Impfverfahren, besonders wieder beim Geflügel, gelten die Impfungen durch Eintropfen in das Auge, auf den Anus oder die Kloakenschleimhaut. Auf diese Weise werden hauptsächlich Stämme verimpft, die noch relativ virulent sind. In Deutschland sind derartige Impfmethoden deshalb nicht erlaubt. Ein typisches Beispiel ist die Impfung gegen die infektiöse Laryngotracheitis des Geflügels. Mittels einer Bürste oder eines Pinsels wird der Impfstoff in die Kloakenschleimhaut eingerieben. Das Virus vermehrt sich auf dieser, ruft dort eine entzündliche Reaktion hervor, führt aber zu keiner Erkrankung der Atmungsorgane. Die Immunität entwickelt sich in den ersten 9 Tagen und hält über ein Jahr an (572).

Eine weitere Impfmethode ist die kutane Impfung, die uns von der Pockenschutzimpfung des Menschen her bestens bekannt ist. In der Veterinärmedizin wird sie bei der Hühner- und Kanarienvogelpockenimpfung angewendet.

Eine kutane Impfung stellt auch die Skarifikationsimpfung gegen die Pustulardermatitis der Schafe und Ziegen dar. Mit einem über Kälberhoden gezüchteten Virus skarifiziert man die Schafe unter dem Schwanzstummel und benutzt hier-

für Nadeln, die in mit Impfstoff getränkten Tupfern stecken.

Gegen die Lungenseuche werden Rinder intradermal mit Kultur- oder Eivirus in die obere, äußere Partie des Ohres geimpft (572).

Alle anderen Impfstoffe gegen bakterielle und virale Erkrankungen der Tiere werden parenteral, d.h. intramuskulär oder subkutan verimpft.

Ausbildung, Höhe und Dauer der Immunität sind u.a. von der Applikationsart des Impfstoffes abhängig. So darf z.B. eine Impfung gegen den Rotlauf der Schweine mit dem Adsorbatimpfstoff nur subkutan in die lockere Subkutis des Ohrgrundes erfolgen, wobei sorgfältig darauf zu achten ist, daß der Impfstoff nicht unter die Fascie oder in den unmittelbaren Bereich des Ohrgrundes injiziert wird, da sich die Resorption in diesen schlecht durchbluteten Bezirken nur langsam vollzieht und unvollkommen bleiben kann (177).

Von den parenteral zu verimpfenden Impfstoffen sind zu nennen: Impfstoffe gegen die Schweinepest und Teschener Krankheit des Schweines, gegen die Maul- und Klauenseuche und Rinderpest, gegen die Blauzungenerkrankung der Schafe, gegen die Schafpocken, amerikanische Pferdeencephalomyelitis, Louping ill der Schafe, gegen die infektiöse Rhinotracheitis und den Bläschenausschlag des Rindes, gegen die Mucosal disease bzw. Virusdiarrhoe des Rindes und gegen die Myxomatose des Kaninchens, Staupe, Hepatitis und Tollwut des Hundes (572).

4. ART DER IMPFKOMPLIKATIONEN

4.1 Allgemein

Durch Impfkomplicationen sind praktisch alle aktiven und passiven Schutzimpfungen belastet, wenn auch Genese, Art und Prozentsatz der Zwischenfälle sehr verschieden sein können.

Um eine gewisse Einteilung und damit bessere Erfassung und Erforschung der Impfwischenfälle zu ermöglichen, hat Mayr (582) diese in drei Hauptgruppen eingeteilt:

1. Impferkrankung
2. Impfdurchbrüche
3. Impfschäden.

Die verschiedenen Gruppen von Impfwischenfällen und ihre Beziehung zu den einzelnen Impfstoffarten werden in der Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5: Überblick über die verschiedenen Gruppen von Impfwischenfällen und ihre Beziehung zu den einzelnen Impfstoffarten *

Gruppe	Charakteristika	Impfstoffart
1. Impferkrankung	Erzeugung der Krankheit durch die im Impfstoff enthaltenen Erreger (z. B. nicht genügend attenuiert oder inaktiviert)	Lebendimpfstoff inaktivierte bzw. Totimpfstoff Toxoidimpfstoff
2. Impfdurchbruch	mangelnde Immunität bei Infektion, gegen die geimpft wurde	Lebendimpfstoff inaktivierte, bzw. Totimpfstoffe Toxoidimpfstoff
3. Impfschäden	1. Lokalreaktion	Lebendimpfstoff inaktivierte, bzw. Totimpfstoffe Toxoidimpfstoff
	2. Fieberreaktion	Lebendimpfstoff inaktivierte, bzw. Totimpfstoffe Toxoidimpfstoff

* eingerahmte Impfstoffart jeweils am stärksten betroffen

Fortsetzung der Abbildung 5:

Gruppe	Charakteristika	Impfstoffart
3. Impfschäden	3. Allergien	Lebendimpfstoff inaktivierte, bzw. Totimpfstoffe Toxoidimpfstoff
	4. Störungen der Schwangerschaft und Fruchtschäden	Lebendimpfstoff inaktivierte, bzw. Totimpfstoffe Toxoidimpfstoff
	5. Provokationen von homologen oder heterologen Infektionen	Lebendimpfstoff inaktivierte, bzw. Totimpfstoffe Toxoidimpfstoff
	6. Sonstige Schäden	Lebendimpfstoff inaktivierte, bzw. Totimpfstoffe Toxoidimpfstoff

Mayr, A., 1974

4.2 Impferkrankung

Unter Impferkrankung versteht man jene Fälle von post-vaccinalen, erregerspezifischen Erkrankungen, die dadurch entstehen, daß der Impfstoff nicht genügend attenuierte oder virulente Impfstämme (Lebendvaccinen), mangelhafte inaktivierte bzw. abgetötete Erreger (Vaccinen aus inaktivierten Erregern) oder nicht genügend entgiftete Toxine (Toxoidimpfstoffe) enthält (30, 582).

Die Gefahr für Impferkrankungen ist bei Verwendung von Lebendimpfstoffen am größten.

Nach Impfung mit Lebendvaccinen kommt es zu einer Vermehrung des Impfstammes im Impfling und daran anschließend zu einer aktiven Auseinandersetzung des Organismus mit den Impfkeimen.

In gesunden Impflingen läuft diese Auseinandersetzung zugunsten des Wirtes ab und als Folge davon entwickelt sich eine aktive Immunität, wobei die Impfkeime mit zunehmender Immunität aus dem Organismus verschwinden und inaktiviert bzw. neutralisiert werden, so daß letztlich der Zustand einer sterilen Immunität erreicht wird.

Bei nicht gesunden oder sonstwie in ihrer Abwehrkraft geschädigten Impflingen kann die Auseinandersetzung zwischen Impfstamm und Organismus verändert sein und zu spezifischen Impferkrankungen führen.

Der Eingriff ist bei Lebendvaccinen deshalb für den Impfling stets stärker als bei Vaccinen aus inaktivierten Erregern.

Neben dem Gesundheitszustand des Impflings ist auch das Alter von Bedeutung. Für jede Lebendvaccine ist das Impfalter genau festzulegen.

Manche Lebendvaccinen dürfen während der Schwangerschaft bzw. Trächtigkeit nicht angewendet werden. Fernerhin können subklinische und latente Infektionen durch die Schutzimpfung aktiviert werden und zu Impferkrankungen führen.

Die Applikation von Lebendimpfstoffen bedeutet nicht nur Gefahr für den Impfling selbst, sondern auch für dessen Umwelt. Die Impfkeime werden oftmals im Speichel, im Urin und im Kot ausgeschieden (572).

Werden geimpfte Tiere während der optimalen Vermehrung der Impfkeime geschlachtet, so können Fleisch und Fleischprodukte ebenfalls die Impfkeime enthalten (572).

Alle diese Gegebenheiten führen dazu, daß beim Einsatz von Lebendimpfstoffen stets auch lebende bzw. vermehrungsfähige Impfkeime in die Umgebung des Impflings gelangen bzw. nach der Schlachtung auch über das Fleisch und die Fleischprodukte weiter verbreitet werden können.

Sind die Impfkeime nicht genetisch stabil, können sie sich durch Passagen in empfänglichen Tieren zur Virulenz rückwandeln und dadurch sekundäre Impferkrankungen auslösen.

Bei einer massierten Tierhaltung ist dieser Punkt sehr wichtig, da das Impfvirus sehr schnell entsprechende Passagen durchlaufen kann. Zudem befürchtet man sogenannte Spontanmutationen bei der Vermehrung der Impfstämme selbst.

Durch die Impflinge würde dann nicht nur der bekannte Impfstamm, sondern ein veränderter, vielleicht virulenter Keim ausgeschieden, der sich jeder Kontrolle entzieht (576).

Die Impfstoffe aus inaktivierten bzw. abgetöteten Erregern können durch mangelnde Inaktivierung oder Abtötung und durch Reaktivierung ebenfalls Impferkrankungen hervorrufen. Die Ursachen hierfür sind zu suchen in einer fehlerhaften Technik bei Herstellung der Impfstoffe, z.B. durch ungenügende

Inaktivierung oder Abtötung der Erreger oder durch falsche Behandlung des Impfstoffes, z.B. unsachgemäße Lagerung usw., die zu Reaktivierungen führen können. Für die spezifische Impferkrankung nach Immunisierung mit Toxoidimpfstoffen gilt im großen und ganzen das gleiche (30, 582).

4.3 Impfdurchbrüche

Impfdurchbrüche kommen nach Impfungen mit Vaccinen aus nicht vermehrungsfähigen Antigenen häufiger vor als nach einer Schutzimpfung mit Lebendvaccinen.

Diese Impfkomplicationen sind durch mangelnde oder ungenügende Wirksamkeit des Impfstoffes bedingt. Die Gründe hierfür liegen einmal im Impfstoff selbst, der z.B. schlecht immunisierende Antigene enthält, oder im Impfling, der als schlechter Immunitätsbildner auf die Impfung nicht genügend reagiert.

Charakterisiert sind die Impfdurchbrüche dadurch, daß die Impflinge nicht geschützt sind, wenn sie durch die Infektion, gegen die geimpft wurde, belastet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bis zum Eintritt des Impfschutzes eine bestimmte Zeit notwendig ist, und daß die Dauer des Impfschutzes verschieden lang ist. Je nach Impfstoffart liegen hier andere Verhältnisse vor, und es müssen deshalb die zeitlichen Kriterien für einen Impfdurchbruch für jeden Impfstoff und für jede Altersgruppe und Impfungsart gesondert berechnet werden (30, 582).

4.4 Impfschäden

4.4.1 Impfschäden allgemein

Unter die Gruppe der Impfschäden fallen nach Mayr (582) alle diejenigen, nicht erregerspezifischen, postvaccinalen

Gesundheitsschäden, die in einem ursächlichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen und weder zu den Impferkrankungen noch Impfdurchbrüchen gerechnet werden können. Ihre Ätiologie ist vielfältigst und ihr Nachweis oft sehr schwierig. Häufig ist bei ihnen nur eine Wahrscheinlichkeitsaussage bezüglich Folgeerscheinungen einer Impfung möglich.

Grundsätzlich hat man zu unterscheiden zwischen Schäden, die zu Lasten des Impfstoffes gehen und Schäden, die technisch bedingt sind, wobei die erste Gruppe die größte Bedeutung hat.

Beide Möglichkeiten von Impfschäden können nach den verschiedensten Kriterien weiter unterteilt werden.

Da die Ursachen nicht immer genau festzulegen sind, mehrere Ursachen und Ursachenkombinationen vorliegen können, und der exakte Kausalitätsnachweis auch nicht immer möglich ist, hat es sich bewährt, die weitere Untergliederung nach den Folgen der Impfschäden vorzunehmen. Hiernach kann man bei den zu Lasten des Impfstoffes gehenden Schäden nach Mayr (582) folgende Schadensgruppen unterscheiden:

1. Lokalreaktionen an der Impfstelle
2. Fieber
3. Allergien
4. anaphylaktoide Reaktionen
5. Störungen der Schwangerschaft bzw. Trächtigkeit
6. Störungen am Zentralnervensystem
7. sonstige Schäden.

Die verschiedenen Möglichkeiten von Impfstoffschäden nach einer Schutzimpfung, die hauptsächlich zu Lasten des Impfstoffes gehen, werden in der Abbildung 6 aufgezeigt.

ABBILDUNG 6 :Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten von Impfschäden nach einer MKS-Schutzimpfung, die hauptsächlich zu Lasten des Impfstoffes gehen

Gruppe	Untergruppe	Symptome	Zeitlicher Verlauf
1. Anaphylaktoide Reaktionen		a) ANAPHYLAKTOIDER SCHOCK b) LOKALE ANAPHYLAKTOIDE REAKTION	Sekunden bis Minuten nach der Impfung
2. Allergie	Soforttyp (Immediate Type)	a) ANAPHYLAKTISCHER SCHOCK: (mit und ohne Tod) Unruhe, Kolik, Schweißausbruch, Kreislaufversagen; b) PROTRAHIERTER SCHOCK: 1. Kreislaufstörungen, asthmatische Reaktionen, Tränen- und Speichelfluß, Hyperästhesie, Aufstellen der Haare, Durchfall; 2. Quincke'sche Oedeme (Augenlider, Lippen, Vagina, Lunge, Gehirn, Gelenke) je nach Organmanifestation entspr. klin. Symptome; c) LOKALE ANAPHYLAXIE: Urticaria (Erythem-Quaddelbildung) lokal oder generalisiert mit Juckreiz	Auftreten der Symptome Sekunden bis Minuten, oder mit einer Verzögerung bis zu 6-8 Stunden nach der Impfung Abklingen der Symptome meist innerhalb eines Tages
	Spättyp (Delayed Type)	a) PROLIFERATIVES NÄSSENDES EKZEM mit bernsteinfarbigem Exsudat; Zentrale Nekrose, Auftreten generalisiert oder lokal (Flotzmaul, Euter, Hals), Juckreiz, Hyperästhesie, Borkenbildung b) VERZÖGERTE SYSTEMREAKTION: Fieber, Oedeme, Schock, Lymphopenie	Auftreten einige Tage bis zu 21 Tage (nur bei Ekzem) nach der Impfung, Ekzem persistiert mehrere Wochen, kann mehrmals eintrocknen und wieder akut werden

Fortsetzung der Abbildung 6

Gruppe	Unter- gruppe	Symptome	Zeitlicher Verlauf
3. Störungen der Trächtigkeit		Abort, Festliegen, Frühgeburt (lebende oder tote Frucht), Steinfrüchte, Nachgeburtsver- haltung	Innerhalb der ersten 9 Tage post vacc.
4. Lokalreaktion		Schwellung, Rötung, Schmerz, Intoxikation, Abszedierung	Stunden bis mehrere Tage nach der Impfung
5. Sonstige Schäden		Veränderung der Milch- leistung bzw. -qualität	Tage bis Wochen nach der Impfung
		Störungen der Fruchtbarkeit	
		Sonstige Störungen des All- gemeinbefindens, so z.B. Durchfall usw. (meist im Zusammenhang mit obigen Schadensgruppen)	
		Verschleppung von Krank- heitserregern, die ungewollt in den Impfstoff kamen	

Mayr, A., 1974

Als wichtigste Schäden, die technisch bedingt sind, gelten nach Mayr (582):

1. Stress durch die Mechanik des Impfaktes,
2. homologe und heterologe Provokation,
3. mechanische Verschleppung von Krankheitserregern durch den Impfakt.

Die Impfschäden wurden bisher von Mayr (582) nur auf den Impfling bezogen.

Aufgrund neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse kommt Mayr jedoch zu dem Schluß, die Impfschäden nicht nur auf den Impfling, sondern auch auf die menschliche und tierische Umwelt auszudehnen.

Bei jeder Schutzimpfung steht im Mittelpunkt des Interesses der Impfling und seine Umgebung, wobei die Gefahr für beide besonders von den Lebendimpfstoffen ausgeht. Sie enthalten vermehrungsfähige mikrobielle Keime, die von dem Impfling über Respirations- und Digestionstrakt, Speichel, Kot, Harn, Milch ausgeschieden und weiter verbreitet werden können.

Nichtgeimpfte können sich so infizieren und gesundheitliche Schäden erleiden.

Aus der Humanmedizin wurde bekannt, daß eine nicht gegen Kinderlähmung geimpfte Person nach Kontakt mit einem Impfling, der mit der Sabin'schen Lebendvaccine immunisiert wurde, an einer paralytischen Poliomyelitis erkrankte (494).

Wird Pockenimpfstoff vom Impfling auf eine andere empfindliche Person übertragen, kann diese an einer Vaccinia inoculata oder translata erkranken (361).

Es besteht ohne weiteres die Möglichkeit, daß ein gegen Pocken Schutzgeimpfter Mensch das Virus auf z.B. Kühe, Schafe, Schweine überträgt. Umgekehrt sind allgemein die durch Kuhpockenviren hervorgerufenen Melkerknoten bekannt.

In der tierärztlichen Praxis treten Virusausscheidungen nach Schutzimpfungen auf gegen Schweinepest (272, 274), gegen die Teschener Krankheit (344, 346), gegen die Maul- und Klauenseuche (408), gegen die Parainfluenza-3-Infektion (280), gegen die Tollwut (81), gegen die Hepatitis contagiosa canis (682), gegen Geflügelpest (182) und gegen die aviäre Encephalomyelitis (29).

Über die Art der Virusausscheidungen wird bei den einzelnen Impfungen im speziellen Teil berichtet.

4.4.2 Impfschäden zu Lasten des Impfstoffes

4.4.2.1 Lokalreaktionen an der Impfstelle

Lokale Reaktionen an der Impfstelle werden sich nach Impfungen wohl nie ganz vermeiden lassen. Sie müssen dann als Impfschäden bewertet werden, wenn sie gehäuft auftreten und das Ausmaß der normalerweise durch Impfdepots verursachten Reaktionen überschreiten. Sie pflegen Stunden bis mehrere Tage p.vacc. aufzutreten, können je nach Genese zu Oedemen, Abszessen, Nekrosen, Infiltrationen und Narbenke-loiden führen und sind des öfteren von Schmerzhaftigkeit begleitet.

Als Ursache kommen infrage:

Fehlerhafte Applikation, mangelnde Hygiene bei der Impfung, gewebstreizende Wirkung des Impfstoffes und unterschiedliche Reaktionslage des Impflings. An der Entstehung von Lokalreaktionen sind am häufigsten die im Impfstoff enthaltenen Begleit- und Hilfsstoffe schuld. Besonders Adjuvantien sind sehr reaktiv.

Bei der Rotlaufimpfung mit Adsorbatimpfstoffen muß die In-

jektion streng subkutan in das lockere Bindegewebe hinter dem Ohr erfolgen. Erfolgt die Injektion in Fascien, können durch die Reizung des Aluminiumhydroxyds Nekrosen entstehen. Gelangen mit dem Einstich Eitererreger von der Haut in die Tiefe, bilden sich an solchen Stellen Abszesse, die wiederum zu Metastasen in anderen Körperregionen führen können(177, 240).

Wird die Impfung gegen Schweinepest mit inaktivierten Keimen *lege artis* durchgeführt, bildet sich an der Impfstelle eine kleine Anschwellung, die in wenigen Tagen zurückgeht. Treten stärkere lokale Erscheinungen, wie Abszesse im Unterhautgewebe oder sogar nekrotische Herde in der Muskulatur auf, so sind sie darauf zurückzuführen, daß Eitererreger oder anaerobe Keime durch die Impfnadel von der Hautoberfläche in das Gewebe verpflanzt worden sind (240, 273, 275, 554). Krüger (478) ist der Meinung, daß die Reizung des Gewebes an der Impfstelle nicht so sehr dem Glyzerin (271), sondern vielmehr dem Kristallviolett oder der Kristallviolett-Glyzerinlösung zuzuschreiben ist. Kretzschmar (477) mißt den Impfnekrosen insofern große Bedeutung bei, als durch toxische Gewebszerfallsprodukte protrahierte Leberdystrophien entstehen können. Fernerhin sieht er Zusammenhänge zwischen Impfnekrosen und -abszessen und kruppös-nekrotisierenden Pleuropneumonien, wobei auch hier wieder die toxische Wirkung von Impfabzessen auszugehen scheint.

Nach Schutzimpfung gegen die Teschener Krankheit mit Adsorbat-Hirnvirus-Vaccine wurden Knötchen an der Impfstelle beobachtet, die nach 15 Tagen resorbiert waren (687).

Aus Rumänien berichtete Berbinschi (69) über lokale Entzündungen nach Impfung gegen die Aujeszkysche Krankheit mit einem inaktivierten Impfstoff und führt die Oedeme um die Impfstelle auf das im Impfstoff vorhandene Aluminiumhydroxyd oder Saponin zurück.

Wittmann und Mitarbeiter (934, 935) sahen starke örtliche Reaktionen bei Schweinen nach der Impfung mit Maul- und Klauenseuche-Vaccinen, die Freund'sches Adjuvans enthielten. Der Impfstoff wurde intramuskulär und subkutan injiziert. Die Mehrzahl der Impflinge wies 18 Wochen nach der Vaccination noch erbsen- bis faustgroße örtliche Nekrosen auf, die sich meist in Form von Abszessen, seltener als trockene Verkäsungen darboten.

Beim Pferd treten ebenfalls lokale Reaktionen nach Impfungen auf. Sie sind besonders nach Verimpfung von Antigenimpfstoffen, die Adjuvantien enthalten, praktisch unvermeidbar. Bei Influenzaimpfungen können sie von Impfstoff zu Impfstoff je nach Firmenherstellung unterschiedlich sein. Auch wenn sie die Pferde kurzfristig belasten, sind sie aber ungefährlich (588).

In der Literatur wird häufig auf die gute lokale Verträglichkeit des Pferdeinfluenza-Impfstoffes "Prevacun" hingewiesen, das Aluminiumhydroxyd zur Steigerung seiner immunisierenden Wirkung enthält (7, 89, 734).

Einige Autoren beschrieben lokale entzündliche Reaktionen am Hals nach intramuskulärer Injektion von Influenza-Impfstoffen mit Freund'schem Adjuvans (118, 486, 532, 612).

Über lokale Reaktionen nach Schutzimpfungen bei Rindern ist nur wenig bekannt. Maul- und Klauenseuche-Impfstoffe enthalten das am meisten verwendete Adjuvans Aluminiumhydroxyd. Sein die Immunität steigernder Effekt wird durch die Zugabe von bestimmten Saponinarten weiter gefördert (938). Nekrosen, Phlegmonen und Abszesse an der Impfstelle werden auf die zu starke Saponinkonzentration im Impfstoff zurückgeführt (30, 450, 584, 662).

Brucella-Totimpfstoffe, die Aluminiumhydroxyd oder Kalialaun enthielten, riefen lokale, oft über Monate persistierende Schwellungen hervor (634).

Beim Hund traten im Anschluß an Wutschutzimpfungen Schwellungen, Abszesse sowie Nekrosen im Bereich der Impfstelle auf (304, 366).

Örtliche erbsen- bis haselnußgroße Anschwellungen sind an der Impfstelle nach Impfung mit Adsorbatvaccine gegen Staupe beschrieben worden, die nach 6-8 Wochen verschwunden waren (435).

Nach subkutaner Applikation eines Hepatitisimpfstoffes, der ein Öl-Adjuvans enthielt, wurden über Wochen bestehende Schwellungen an der Impfstelle sichtbar (600).

Carmichael und Mitarbeiter (146) impften Hunde gegen Brucellose. Das in dem Totimpfstoff vorhandene Freund'sche Adjuvans rief schwere lokale Reaktionen hervor.

Weiterhin wurden oedematöse Schwellungen an der Impfstelle nach Schutzimpfungen gegen Milzbrand beim Rind, Schaf, Schwein und Pferd beobachtet, die auf das im Impfstoff enthaltene Saponin zurückzuführen waren (240).

Injektionsabszesse sind nur gelegentlich nach Impfung gegen Rauschbrand beschrieben worden. Obwohl die Vaccine Formalin enthält, wird sie von der Subkutis gut vertragen, so daß zugleich miteingebrachte Mikroorganismen im allgemeinen der Lokalabwehr unterliegen (450).

Über Lokalreaktionen nach Schutzimpfungen im Geflügelbetriebe ist wenig bekannt.

Einige Autoren glauben aufgrund ihrer Untersuchungen, eine intramuskuläre Injektion von Adsorbatimpfstoffen gegen die atypische Geflügelpest beim Huhn rufe zwar offenbar keine unangenehmen Komplikationen in Form von Schwellungen und Abszessen hervor wie bei anderen Haustieren, halten es aber für denkbar, daß sich trotzdem an der Impfstelle Reaktionen abspielen (174).

Nach Koller (450) kommen die häufigsten Injektionskomplikationen beim Pferd vor, es folgen das Rind, dann das Schwein und der Hund.

Unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Tieres konnte einwandfrei festgestellt werden, daß Injektions-schäden viel häufiger bei kranken Tieren vorkamen und gesunde bedeutend weniger gefährdet waren.

4.4.2.2 Fieber

Fieber ist ein unspezifischer Abwehrvorgang, bei dem zelluläre und humorale Resistenzfaktoren beteiligt sind.

Hoff (375) deutet die unspezifischen Abwehrvorgänge als "vegetative Gesamtumschaltung", durch die der Organismus viele Gefährdungen und ganz besonders Infektionen überwindet.

Die Wirkung des Fiebers auf den Wirt wie auf die Erreger ist komplex, und mit Sicherheit wird durch das Fieber beider Verhältnis zueinander verändert. Neben einer metabolischen Leistungssteigerung des Körpers, die vor allem zu einer Erhöhung des Eiweißumsatzes und -abbaues führt, kommt es fast stets zu einem Anstieg der adrenalen, steroiden Hormone. Das Fieber ist wohl in den meisten Fällen mehr eine sekundäre Folgereaktion der Wirt-Erreger- bzw. Antigen-Auseinandersetzung.

Über den Einfluß des Fiebers auf die Antikörperbildung konnten bisher keine einheitlich zu deutenden experimentellen Befunde gewonnen werden.

Fieberreaktionen sind je nach Impfstoffart in der Regel eine Antwort des Gesamtorganismus auf die Impfung. Bei Lebendimpfstoffen sind sie anders zu beurteilen als bei inaktivierten Antigen-Impfstoffen. Halten sie sich in der Norm, dürfen sie nicht als Komplikation angesehen werden.

Anders verhält es sich dagegen bei Fieberreaktionen, die z.B. durch zu virulente Impfkeime, durch Kontaminationen des Impfstoffes, Provokationen von klinisch inapparenten Infektionen, toxische Begleitstoffe usw. provoziert werden. Wir wissen heu-

te, daß das Antigen, gleichgültig ob inaktiviert oder vermehrungsfähig, ob Bakterium, Virus oder Toxin, schon Minuten nach der Impfung im Körper kreist und mit allen Organen in Kontakt kommt. Der Impfling ist also gezwungen, sehr schnell auf eine Impfung zu reagieren.

Nach Kombinationsimpfungen gegen die infektiöse Rhinotracheitis, Mucosal disease und Parainfluenza-3 traten bei den vaccinierten Tieren 3-7 Tage p.vacc. erhöhte Temperaturen auf (278). Geringe Temperaturerhöhungen bei Rindern beobachtete Gale (279) nach Vaccination gegen Parainfluenza-3, Larson und Schell (503) bei Kälbern nach kombinierter Schutzimpfung gegen Parainfluenza-3 und infektiöse Rhinotracheitis. Temperaturerhöhungen bis 41⁰C wurden bei Rindern nach Vaccination mit lapinisierte Rinderpestvaccine festgestellt (42, 112). Kucsera (487) berichtet über fieberhafte Reaktionen nach Maul- und Klauenseuche-Vaccination während der Wirksamkeitsprüfungen der Vaccinen bei Rindern. Er ist der Ansicht, daß ein Ansteigen der Temperatur über 40⁰C und mindestens 1,5⁰C über der Grundtemperatur als ein Zeichen ungenügender Resistenz betrachtet werden muß.

Bei den Pferdeinfluenza-Vaccinen können die pyrogenen und toxischen, vom Virus stammenden Aktivitäten in den Ganzimpfstoffen in extremen Fällen zu Fieber führen (630). Mayr und Mitarbeiter (581) berichten über geringgradige biphasische Temperaturerhöhungen bei gutem Allgemeinbefinden nach Impfung gegen Rhinopneumonitis der Pferde. Nach Impfung gegen die Venezolanische Pferdeencephalomyelitis wurden gelegentlich Temperaturanstiege beobachtet (113).

Im Anschluß an die kombinierte Vaccination mit Lebendimpfstoffen gegen die Hundestaupe und Hepatitis contagiosa canis traten neben Staupe-Impfdurchbrüchen erhebliche fieberhafte Allgemeinstörungen bei Hunden auf. Freudiger (265) sieht die Komplikationen als Folge der Hepatitis contagiosa canis-

Komponente, die durch Interferenz die Staupeimmunitätsbildung hemmen kann.

Nach Schweinepestimpfung mit Kristallviolett-Vaccinen traten vom 1.-3. Tag Temperatursteigerungen bis zu 41°C auf. Eine zweite, jedoch nicht so hohe Temperatursteigerung wurde in der Zeit etwa vom 5.-12. Tag p.vacc. gemessen (271). Es ist nach Fuchs durchaus denkbar, daß latente Infektionen durch die Impfung mit Kristallviolett-Vaccine aktiviert werden, und die Tiere merkliche Störungen des Allgemeinbefindens mit Temperaturanstieg erkennen lassen.

Jungeblut (406) berichtet über den Einfluß von Farbstoffen auf das reticulo-endotheliale System, wobei die Reticulo-Endothelzellen in einen Lähmungszustand versetzt werden. Nach Jungeblut steht außer Zweifel, daß die Bildung von Antikörpern bei Tieren mit geschädigtem Reticulo-Endothel verlangsamt und abgeschwächt ist. Andere Autoren sahen nach Einspritzung steriler Farbstoffemulsionen eine beträchtliche Erhöhung der Körpertemperatur eintreten (19, 440). Vielleicht lassen sich die von Fuchs (271) mitgeteilten postvaccinalen Temperatursteigerungen auf ähnliche Weise erklären.

4.4.2.3 Allergien

4.4.2.3.1 Allergien allgemein

Unter Allergie versteht man eine im Rahmen von Immunvorgängen erworbene, spezifische Überempfindlichkeit des Organismus, die Krankheitserscheinungen zur Folge hat. Sie ist charakterisiert durch die Bildung von Antikörpern bzw. Immunzellen, die, im Gegensatz zu den phylakogenen Immunphänomenen (Infektionsabwehr), gegen antigene Substanzen gerichtet sind, die für sich allein nicht befähigt sind, krankhafte Veränderungen im Körper hervorzurufen. Erst durch die spezifische Bindung zwischen Antigen

und Antikörper bzw. Immunzelle werden Mechanismen ausgelöst, die zum klinischen Bild der Allergie führen. Das bedeutet, daß in der Regel der Erstkontakt des Körpers mit dem Allergen lediglich durch die Bildung von Antikörpern oder Immunzellen beantwortet wird, der Körper wird sensibilisiert. Nach Ablauf der Sensibilisierungsperiode, d.h. wenn genügend Antikörper bzw. Immunzellen vorhanden sind, veranlaßt eine erneute Antigenzufuhr den Ausbruch der allergischen Erkrankung. Der Auslösemechanismus ist von der Spezifität des Allergens abhängig, während die Symptomatik von den ablaufenden Reaktionsketten geprägt wird, d.h. vom Allergen unabhängig ist. Nach der Art der Immunreaktion unterscheidet man bei den Allergien zwei große Gruppen:

1. den Typ der sofortreagierenden, humoralen Allergie
(immediate type) mit Beteiligung von Antikörpern und
2. den Typ der spätreagierenden, zellulären Allergie
(delayed type) mit Beteiligung von Immunzellen
(583).

Die allgemeinen Merkmale dieser beiden Gruppen sind in den Tabellen 5 und 6 zusammengefaßt.

Die über eine Antikörperbildung entstehenden humoralen Allergien können sowohl durch Vollantigene als auch durch Halbantigene (gekoppelt an geeignete Trägerproteine) hervorgerufen werden. Je nach der Art der Antikörper bzw. der entstehenden Immunkomplexe unterscheidet man 5 Gruppen von sofortreagierenden Allergien (s. Tabelle 7). Allen Gruppen gemeinsam ist, daß sie erst nach einer Sensibilisierungsperiode von ca. 8-10 Tagen (Zeitraum, der für die Antigenkörperbildung benötigt wird) eine erneute Antigenzufuhr mit Allergiereaktionen beantworten. Die kurze Latenz, d.h. die Zeit zwischen der erneuten Antigenzufuhr und dem Auftreten der ersten klinischen Symptome, führte zu der Bezeichnung "sofortreagierend", obwohl diese Sofortreaktion in weiten zeitlichen Grenzen (Minuten bis Stunden) schwanken können.

Der Ablauf der Sofortreaktionen erfolgt in 3 Phasen, die in Tabelle 5 zusammengefaßt sind (583).

Die über eine Immunzellbildung entstehenden zellulären Allergien werden hauptsächlich durch Antigene mit Proteincharakter, d.h. echte Vollantigene, hervorgerufen. Bei einer Allergie gegen Konjugate ist die Spezifität in der Regel gegen das Trägerprotein gerichtet, was nicht ausschließt, daß gleichzeitig Antikörper gegen dieses Konjugat gebildet werden, die spezifisch mit den antigenen Determinanten des Haptens reagieren. Unter Immunzellen versteht man mononucleäre Elemente, wie sie in Milz, Lymphknoten, Ductus thoracicus, Peritonealexsudat und im Blut (weiße Blutkörperchen) anzutreffen sind.

Die Sensibilisierungsperiode der spätreagierenden Allergien ist kürzer als die vom Soforttyp. In 2-8 Tagen können genügend Immunzellen gebildet werden, um eine erneute Antigenzufuhr mit pathogenen Immunreaktionen vom Spättyp zu beantworten.

Auf diese Weise kann beim Vorliegen beider Allergietypen der Soforttyp vom Spättyp überlagert werden. Die Latenzperiode liegt zwischen 6 und 24 Stunden (bei Hautaffektionen oft einige Tage), klinische Symptome erreichen nach 24 bis 48 Stunden ihren Höhepunkt und können z.T. über mehrere Wochen bestehen bleiben (583).

Im Ablauf der spätreagierenden Allergien sind bisher nur zwei Phasen mit Sicherheit festgestellt worden (s. Tabelle 6).

Die vier großen Gruppen der zellulären Allergien sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 5: Allgemeine Merkmale der Allergien vom Soforttyp (humorale Allergie)

bezogen auf:	Merkmale
auslösende Substanz	jedes <u>Vollantigen</u> , aber auch Haptene, die an Trägerproteine gebunden sind (zytotoxischer Typ: Gewebs- und Blutzellen, Gewebsэлеmente)
Sensibilisierungsperiode	8 - 10 Tage
Latenz	<u>Sofortreaktion</u> , in weiten zeitlichen Grenzen: wenige Minuten: Anaphylaxie, Arthus-Ph., Reagin-Typ 8 - 10 Tage: Serumkrankheitstyp (keine echte Latenz)
Verlauf	in 3 Phasen: Phase I: Bildung von Immunkomplexen - spezifisch, morphologisch nicht faßbar Phase II: Freisetzung von Mediatoren - unspezifisch, chemisch faßbar Phase III: Ausbildung klinischer Symptome - unspezifisch, funktionell und morphologisch faßbar
klinisches Bild	Schock protrahierter Schock lokale Reaktion
Histologie	polymorphkernige Leukozyten
Therapie	<u>Antihistaminika</u> , Cortison <u>Kreislaufmittel</u> , Plasmaexpander
passive Übertragung	durch Antikörper: Bildung der Antikörper je nach Typ: präzipitierende, komplementbindende, agglutinierende, thermolabile Reagine, zytotoxische Antikörper

Tabelle 6: Allgemeine Merkmale der Allergien vom Spättyp (zelluläre Allergie)

bezogen auf:	Merkmale
auslösende Substanz	<u>Vollantigene</u> , Trägerproteine (bei Konjugaten als Träger der Spezifität), selten Haptene
Sensibilisierungsperiode	2 - 8 Tage
Latenz	6 - 24 Stunden (Hautaffektionen oft auch Tage) Höhepunkt nach 24 - 48 Stunden
Verlauf	in 2 Phasen: Phase I: spezifische Reaktion - Antigen - Immunzelle Phase II: Ausbildung klinischer Symptome - unspezifisch, morphologisch und funktionell faßbar
klinisches Bild	verzögerte Systemreaktion (Tuberkulinschock), Tod nach 6 - 36 Stunden milde Systemreaktion
Histologie	mononukleäre Zellelemente (bes. perivenös)
Therapie	symptomatisch, je nach Art des Schadens (Antihistaminika in der Regel unwirksam)
passive Übertragung	durch <u>Immunzellen</u> (Lymphknoten, Milz, Ductus thoracicus, Peritonealexsudatzellen, weiße Blutkörperchen)

Tabelle 7: Überblick über die verschiedenen Gruppen der sofort reagierenden humoralen Allergien

Gruppe	auslösender Vorgang	Latenz	klinisches Bild	passive Übertragung	Verweildauer des Ak	besondere Bedingungen
<u>Anaphylaktischer Typ</u>	erneute Antigenzufuhr	kurz (wenige Minuten - 1-2 Std.)	a) anaphylaktischer Schock b) protrahierter Schock c) lokale Erythem-Quaddelbildung	präzipitierende und nicht präzipitierende Ak mit gewebssbindender Eigenschaft	3-8 Tage (im Gewebe bis 3 Tage)	a) ausreichende Sättigung des Gewebes mit Antikörpern - lokale Anaphylaxie b) günstiges Ag-Ak-Verhältnis im Kreislauf <u>Systemreaktion</u> - Schock
<u>Arthus-Phänomen</u>	erneute Antigenzufuhr bzw. als Spätfolge v. Serumkrankheit	kurz, nur abhängig v. d. Ak-Menge (wenige Minuten)	schwere lokale Entzündung, starke Gefäßbeteiligung, zentrale Nekrosen, Anhäufung v. polymorphkernigen Leukozyten (Soforttyp) und mononukleären Elementen (Spättyp)	präzipitierende, zirkulierende Antikörper	- -	zirkulierende Ak im Überschuß, Präzipitabildung in der Gefäßwand
<u>Serumkrankheitstyp</u>	einmalige Gabe von Fremdserum	Sensibilisierung 8 - 10 Tage	Schock oder Prodromalform als Haut-ekzem	präzipitierende Antikörper	Ak nur bis zum völligen Abbau des Ag interessant	optimale Relation zwischen Ak-Bildung und Ag-Abbau - Antigenüberschuß

Fortsetzung Tabelle 7

<u>Reagin-</u> <u>typ</u>	erneute Ag- zufuhr bei Individuen m.besonderer Befähigung z. Reaginbildung	einige Minuten	Schock bei Ein- tritt des Ag in den Kreislauf lokale Reaktion an Haut u. Schleim- haut	1.thermolabile Reagine 2.blockierende u.agglutinie- rende Ak, die nicht reakti- onsauslösend wirken	Wochen bis Mona- te gewebsgebun- den vorliegend	besondere Befäh- igung des Organes zur Reaginbil- dung
zytoto- xischer <u>Typ</u>	Bildung bzw. Zufuhr zyto- toxischer Ak	kurz (Forsmann Schock) mehrere Tage (nephrotox- Glomerulo- nephritis)	Schock oder lokale mehr chron. Symp- tome in den be- troffenen Organen	zytotoxische Antikörper	- -	Schädigung durch zytotoxische Ak und Komplement- aktivierung

Erklärung der Abkürzungen: Ak = Antikörper

Ag = Antigen

Tabelle 8: Überblick über die verschiedenen Gruppen der spät reagierenden, zellulären Allergien

Gruppe	auslösender Vorgang	Latenz	klinisches Bild	passive Übertragung	Sensibilisierungsperiode	besondere Bedingungen
1. Infektallergie (z.B. Tuberkulinfüberempfindlichkeit) 2. Proteinantigene 3. Mikrobielle Antigene in Impfstoffen	erneute Antigenzufuhr oder erstes Auftreten v. spezifischen Immunzellen	24 - 48 Std. (Schock: einige Stunden)	a) allgemeine Reaktion: verzögerter Schock (Tuberkulinschock) b) lokale Reaktion: Induration, Erythem, Ekzem	Immunzellen	2 - 8 Tage	als Antigen wirksam; Mikroorganismen oder bestimmte Antigene von Mikroorganismen, gereinigte Proteine, antigene, konjugierte Proteine
Kontaktüberempfindlichkeit	erneuter Kontakt m. dem Antigen	24 - 48 Std.	Kontaktdermatitis (in d. unteren Schichten d. Epidermis)	Immunzellen	5 - 6 Tage	Antigen; meist niedermolekulare Verbindungen, Haptene, selektive Kupplungsfähigkeit m. bestimmten Gewebsproteinen

Fortsetzung Tabelle 8

Autoallergie	a) abgekapseltes o. später entstandenes autogenes Material gelangt zu immunolog. kompetenten Zellen b) autogenes Material w. durch Adjuvanseffekt immunolog. disponibel c) "begrenzt" veränd. autogenes Material		Autoaggressionskrankheiten, chron. intermitierende Erkrankungen (Sofort- u. Spättyp)	pathogene Autoantikörper, Immunzellen		
--------------	---	--	---	--	--	--

besondere Immunphänomene

Transplantationsimmunität	Transplantation eines nicht autogenen Materials	Sekundärphänomen z. "weißes Phänomen" keine Latenz	Gewebezusammenbruch, Abstoßung des Transplantats innerhalb von 3-4 Tagen	zytotoxische Antikörper, Immunzellen (Nisch.: Zellextrakte)	5-6 Tage, danach Primärphänomen	
---------------------------	---	---	---	--	--	--

Von den humoralen und zellulären Allergien sind der Genese nach die anaphylaktoiden Reaktionen abzugrenzen. Sie sind dadurch charakterisiert, daß bei der parenteralen Verabreichung bestimmter sog. "anaphylaktoider" Substanzen toxische Prozesse ablaufen, die sich klinisch unter den gleichen Symptomen manifestieren, wie sie von anaphylaktischen Reaktionen bekannt sind. Die Auslösung dieser Vorgänge erfordert keine Sensibilisierung, sie wird allein von der verabreichten Dosis bestimmt. Die Wirkung der anaphylaktoiden Substanzen beruht auf der Fähigkeit, Histamin und ähnliche Substanzen, die bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp als Mediatoren dienen, aus den Mastzellen freizusetzen.

Histamin liegt in den Mastzellen vorwiegend in einem Komplex mit Heparin vor. Bestimmte basische Antibiotika (s. Tabelle 9, Gruppe a) besitzen eine starke Affinität zu den sauren Gruppen des Heparins und vermögen so, das Histamin aus seiner Verbindung zu drängen. Ein Freiwerden von Histamin ist aber auch durch die Schädigung der Mastzellen selbst, z.B. durch eine enzymatische Zerstörung der Zellmembran möglich (siehe Tabelle 9, Gruppe b und c). Das freie Histamin führt zu den bekannten Symptomen, wie z.B. Steigerung der Kapillarpermeabilität, Vasodilatation, Kontraktion der glatten Muskulatur, Stimulierung der Drüsen mit exokriner Sekretion und in schweren Fällen zum akuten Kreislaufversagen und Tod (583, 708).

Aus der Human- und Veterinärmedizin weiß man, daß es praktisch keine aktive Schutzimpfung gibt, die nicht in besonders disponierten Impfungen gelegentlich zu Gesundheitsschäden führen kann.

Lebendimpfstoffe, Toxoidimpfstoffe und Vaccinen aus inaktivierten Erregern (Totimpfstoffe) sind dabei gleichermaßen belastet, wenn auch Genese und Art der Hauptschäden von Impfstoffart zu Impfstoffart verschieden sind.

Auch in der Humanmedizin sind zu den gefährlichsten und unangenehmsten Impfschäden die postvaccinalen Allergien vom Früh- und Spättyp zu rechnen.

Tabelle 9: Allgemeine Merkmale der anaphylaktoiden Reaktionen

bezogen auf:	Merkmale
auslösende Substanz	a) basische Substanzen, wie z.B. Antibiotika (Neomycin, Polymyxin B, Streptomycin) b) Dextran, Kaolin, Agar, Pepton, Tween 20, unspezifisch gebildete oder denaturierte γ-Globuline) c) Enzyme, die Mastzellmembranen angreifen
Wirkungsweise	a) Freisetzung von Histamin durch Spaltung des Histamin-Heparin-Komplexes in der Mastzelle (Gruppe a) b) Zerstörung von Mastzellen mechanisch oder enzymatisch (Gruppe b und c)
Verlauf	Phase II und III der sofort-reagierenden Allergien
Immunreaktion, passive Übertragung	nein
Sensibilisierung, Latenz	nein, da toxische Reaktion
klinisches Bild und Histologie	wie bei sofortreagierenden Allergien

Mayr, A., 1974

Die sofort reagierenden Allergien treten sehr viel weniger auf als die spät reagierenden Allergien, ihre Genese ist teilweise bekannt, und sie stellen heute kein gravierendes Problem in der Immunprophylaxe dar.

Dagegen ist ein stetiges Anwachsen der spät reagierenden Allergien, zu denen auch die postvaccinale Encephalitis gezählt wird, zu verzeichnen.

Der genaue Wirkungsmechanismus der spät reagierenden Allergie ist bis jetzt noch unbekannt. Diese Allergieform kann bis zu mehreren Wochen nach der Impfung auftreten und oft einen bösartigen Verlauf nehmen. Bekannt sind sie vor allem im Anschluß an weitverbreitete Schutzimpfungen, wie Pocken, Masern, Tollwut, Gelbfieber, Mumps (361).

In der Veterinärmedizin sind Allergien vom Sofort- und Spättyp ebenfalls bei zahlreichen Schutzimpfungen beobachtet worden, z.B. nach Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfungen, Vaccination gegen Pasteurellosen, gegen Tollwut, auf die im speziellen Teil näher eingegangen wird.

4.4.2.3.2 Allergien vom Soforttyp

Die allergischen Sofortreaktionen treten nach der Schutzimpfung Sekunden bis Minuten oder mit einer Verzögerung bis zu 6-8 Stunden auf. Sie sind klinisch charakterisiert durch: Unruhe, Schweißausbruch, Zittern, Kolik, Reizhusten und asthmatische Symptome, Speicheln, angioneurotische Oedeme, akute Kreislaufstörungen, lokale oder generalisierte, exanthematische Hautschwellungen mit Juckreiz (Urtikaria), anaphylaktischer Schock.

Der anaphylaktische Schock kann sich schon innerhalb weniger Minuten nach der Impfung einstellen. Dabei stehen Herz- und

Kreislaufversagen im Vordergrund, die ohne rechtzeitige Behandlung zum Tode führen können.

Häufiger als der anaphylaktische Schock sind die abgeschwächten Schockformen. Hierher gehören vor allem die angioneurotischen Oedeme (Quincke'sche Oedeme), die sich bevorzugt an den Augenlidern, an Lippen, an der Vagina und in dem gesamten Genitaltrakt, in der Lunge, im Gehirn und an den Gelenken entwickeln (s. Abbildung 6).

Die allergische Oedematisierung des Geschlechtstraktes kann Ursache für bestimmte postvaccinale Störungen der Trächtigkeit sein, die 24 Stunden bis 5 Wochen p.vacc. auftreten können.

Ein Teil der statistisch als Trächtigkeitsstörungen erfaßten postvaccinalen Komplikationen muß deshalb zu den Allergien vom Soforttyp gerechnet werden (31).

Für die Frühallergie besonders charakteristisch ist die Urtikaria (Nesselsucht). Sie wird vielfach übersehen, da sie sehr flüchtig ist und oft bereits nach 1-2 Stunden wieder völlig verschwindet.

Die gering- bis hochgradig allergischen Sofortreaktionen klingen im allgemeinen nach 5-6 Stunden ohne Bedeutung ab. Ist eine Therapie notwendig, so helfen Antihistaminika, Cortison, Kreislaufmittel (keine Herzmittel), Plasmaexpander und zur Pufferung der Acidose Alkali, z.B. Natriumbikarbonat (30, 582).

In Impfstoffen können neben den spezifischen, antigenen und immunisierenden Komponenten eine Reihe anderer Verbindungen und Beimengungen enthalten sein, die aufgrund ihrer chemischen Beschaffenheit Allergien zu induzieren vermögen. Sie gelangen in den Impfstoff über die Art der Produktion und die Art des Virusausgangsmaterials, über

Kulturmedien und über Verbindungen, die zur Stabilisierung, zur Erhaltung der bakteriellen Sterilität und zur besseren Verimpfung verwendet werden. Für die Auslösung humoraler Allergien kommen hauptsächlich folgende Substanzen infrage:

1. Begleit- und Hilfsstoffe wie Suspensionsvermittler, Emulgatoren, Antioxydantien, Entschäumer usw.,
2. Antibiotika,
3. Fremdproteine sowie denaturierte, ursprünglich für das Tier homologe Eiweiße (30, 582, 583).

Die meisten Vaccinen aus nicht vermehrungsfähigen Erregern enthalten mehr oder weniger sogenannte "nichtspezifisch wirksame" Begleitstoffe, die in den Lebendvaccinen in dieser Vielfalt und Konzentration nicht üblich sind.

Diese Begleitstoffe findet man noch sehr häufig auch in anderen biologischen Präparaten, so in Resistenzpräparaten, Hormonpräparaten, wasserlöslichen Vitaminen, Futtermitteln und in Milchaustauschern. An erster Stelle stehen als Stabilisatoren, Suspensionshilfsmittel, Elektrolytschlepper und Emulgatoren wirkende Substanzen. Die wichtigsten sind Tweenpräparate (Polyäthylenglykokol-Verbindungen), Carboxymethylcelluloseartige Verbindungen, Cremophor, p-Oxybenzoesäure-Methylester, Glyzeride und Lecithin-Verbindungen. Rinder kommen mit diesen Substanzen schon sehr frühzeitig immer wieder und auf sehr unterschiedliche Weise, teilweise durch per os-Aufnahme, teilweise durch parenterale Applikation im Verlaufe ihres Lebens in Berührung und müssen sich mit ihnen auseinandersetzen. Hinzu kommt, daß diese "Begleitstoffe" mit anderen Komponenten in den jeweiligen Präparaten Komplexverbindungen bilden können, wodurch ihre Wirksamkeit verändert wird.

Durch eine wiederholte Verabreichung von Präparaten, die derartige Stoffgruppen enthalten, kann es in disponierten Tieren allmählich zu einer Sensibilisierung kommen, die dann durch die Schutzimpfung in eine Allergie übergeführt wird.

Aus der Schweiz wurde berichtet, daß Rinder, die Antibiotika- und Hormonpräparate erhalten hatten, nach der Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung einen anaphylaktischen Schock erlitten oder generalisierten Juckreiz zeigten (506). Als mögliche allergieauslösende Substanz vermuten die Autoren die dem handelsüblichen Penicillin zugesetzte Carboxymethylcellulose (CMC). Nach parenteraler Injektion von Carboxymethylcellulose konnte ein Anstieg der Anaphylaxie bei 16 bis 20% der mit BHK-Vaccine ("baby-hamster-kidney") geimpften Rinder festgestellt werden, während nichtgeimpfte Rinder reaktionslos blieben (33).

Andere Autoren sahen gehäuftes Auftreten anaphylaktischer Reaktionen nach Antibiotikabehandlung bei Rindern, die vorher mit BHK-MKS-Vaccine schutzgeimpft worden waren. Feldversuche zeigten, daß erwachsene und zuvor geimpfte Rinder eine Hypersensibilität gegenüber Carboxymethylcellulose oder Antibiotikazubereitungen, die Carboxymethylcellulose enthielten, erkennen ließen (235).

Nach Mayr und Bibrack (583) kann zunächst das Antibiotikum als wirksame Substanz selbst zur Auslösung von Allergien führen. Neben der spezifisch wirksamen Substanz spielen in Antibiotikapräparaten noch Proteinverunreinigungen und Begleit- und Hilfsstoffe eine bedeutende Rolle, die aufgrund ihrer chemischen Struktur oder Koppelung an körpereigene Proteine Antigencharakter annehmen können. Werden durch diese "Begleitstoffe" bei Verabreichung von Antibiotika allergische Erkrankungen hervorgerufen, so gehen sie zu Lasten des Antibiotikapräparates bzw. laufen unter der Bezeichnung "Antibiotikaallergie".

Schließlich muß man neben all diesen Faktoren noch an die Pilzinfektionen denken, die durch ihre bakteriostatischen Stoffwechselprodukte im Sinne eines Antibiotikums zu sensibilisieren vermögen (318).

Mayr und Mitarbeiter (584, 30) konnten mit Hilfe der aktiven Systemanaphylaxie, dem passiven kutanen Anaphylaxie (PCA)-Test und der Präzipitation im flüssigen Medium nachweisen, daß die Suspensionsvermittler Cremophor, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Carbowax, und eventuell auch die Entschäumer "Bayer E" und "Silicon MS" antigene Determinanten besitzen, die im prädisponierten Rind zur Sensibilisierung führen.

Das Fehlen von Proteinanteilen charakterisiert sie als Haptene. Es konnten bei Tieren, die gegen eine der obengenannten Substanzen sensibilisiert waren, nur humorale Allergien festgestellt werden. Der Antikörpernachweis gelang durch die passive Übertragung auf Versuchstiere (Ziege und Kalb) und in der Präzipitation. Die durch in vivo- und vitro-Versuche gewonnenen Befunde stimmten zudem mit der Symptomatik der im sensibilisierten Tier ausgelösten, allergischen Erkrankung überein. In Abhängigkeit vom Grad der Sensibilisierung wurden die für eine sofortreagierende Allergie typischen klinischen Symptome wie Unruhe, Juckreiz, Speichel- und Tränenfluß, Urtikaria, Quincke'sche Oedeme und in schweren Fällen anaphylaktischer Schock kurz nach der Antigeninjektion beobachtet.

Die kutanen Austestungen der "Begleitstoffe" am allergischen Tier sind beim Rind sehr unsicher und versagen häufig. Die beschriebenen Ergebnisse sind nach Ansicht von Mayr und Mitarbeitern (584, 30) fast alle mit dem Nachteil behaftet, daß sie aus Einzelversuchen gewonnen wurden, und die Autoren noch nicht wissen, ob sie reproduzierbar sind.

Die Behauptung, daß gewisse Suspensionsvermittler und Entschäumer als Allergene zu wirken vermögen, ist aber deshalb gerechtfertigt, weil es gelang, die mit Hilfe der aktiven Systemreaktion gewonnenen Ergebnisse durch jeweils ein oder zwei andere Tests zu bestätigen.

Die wichtigste Ursache humoraler Allergien im Anschluß an eine

Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung liegt darin, daß die MKS-Impfstoffe aufgrund des Herstellungsverfahrens entweder sehr viel für das Rind heterologes Eiweiß oder denaturiertes, homologes Eiweiß enthalten (30, 584).

Bei den derzeitigen MKS-Vaccinen handelt es sich bezüglich Eiweiß um sogenannte "nicht gereinigte Vaccinen". Sie enthalten sehr viel Eiweiß, das nicht an den spezifischen, immunisierenden Antigenkomplex gebunden ist.

Bei Vaccinen, die aus für das Rind heterologen Zellsystemen hergestellt werden, kann das Fremdeiweiß Allergien auslösen (z.B.BHK-Vaccinen).

Bei den Frenkel-Vaccinen kann das als Inaktivierungsmittel benutzte Formalin das homologe Rindereiweiß (Rinderzungen, Serum) denaturieren, so daß es dann ebenfalls vom Rind nicht mehr als homolog akzeptiert wird. Für die Erkennung einer Eiweißallergie vom Soforttyp hat sich der Intrakutan-Test (CA-Test) besonders gut bewährt.

Bei der Entwicklung einer Eiweiß-Allergie vom Soforttyp konnten Mayr und Mitarbeiter (584) verschiedene Abstufungen unterscheiden. Zu Beginn der Sensibilisierungsphase reagierten die Rinder im CA-Test relativ spezifisch. Mit zunehmender Allergisierung erreichten die Tiere einen Status, in dem sie auch mit anderen Fremdeiweißen in Reaktionen traten. In diesem Zustand scheint der Rinderorganismus dann auch "unterschwellige" Allergene und Haptene anderer Zusammensetzung "hochzuziehen" und aktiv werden zu lassen. Als besonders stark Allergie auslösend erwies sich das in BHK-Vaccinen enthaltene, nicht virusgebundene Protein der BHK-Zellkulturen.

Bis vor einigen Jahren war wenig in der Literatur über post-vaccinale Impfschäden hinsichtlich humoraler Allergien zu lesen.

Inzwischen berichteten auch Autoren anderer Länder über Impfkomplicationen im Anschluß an eine Maul- und Klauenseuche-

Schutzimpfung, so z.B. Makarova und Intizarov (535) über Anaphylaxien in der Sowjetunion, die bei mehrmals mit Frenkel-Impfstoff vaccinierten Rindern beobachtet wurden.

Aus der Schweiz (13, 506, 543), aus Südamerika (18, 669, 705, 765), Italien (618, 897), Ungarn (195) und Kanada (108) stammen Arbeiten über Impfschäden, bei denen das allergische Erscheinungsbild vom Soforttyp dominierte.

Über das Auftreten humoraler Allergien bei anderen Haustieren wird im speziellen Teil dieser Arbeit berichtet.

4.4.2.3.3 Allergien vom Spättyp

Die Allergien vom Spättyp belasten die Tiere und damit die Schutzimpfungen besonders stark. Da sie häufig durch das im Impfstoff enthaltene immunisierende Antigen verursacht werden, lassen sie sich auch durch Veränderungen an der Impfstoffherstellung sehr schwer vermeiden. Bei Verabreichung von Lebendimpfstoffen kann man die im Anschluß daran entstehenden Spätallergien mit Infektallergien vergleichen.

Klinisch sind die Allergien vom Spättyp ebenfalls durch eine sehr breite Skala von Krankheitssymptomen charakterisiert. Ein besonders markantes klinisches Bild ist ein nässendes, aus pfennig- bis markstückgroßen Quaddeln von derber Konsistenz bestehendem Hautekzem, das einige Tage, gelegentlich bis zu 21 Tagen nach der Impfung, auftritt. Dieses Hautekzem kann leicht mit der Urtikaria der sofort-reagierenden Allergie verwechselt werden. Es befällt mehr oder weniger große Hautbezirke, tritt teilweise auch generalisiert auf, zeigt einen bernsteinfarbenen Ausfluß, kann mehrere Wochen persistieren und dabei sogar mehrmals ein-

trocknen und wieder akut werden. Dabei verschmelzen die befallenen Bezirke und bilden bei der Abheilung großflächige Krustenbereiche. Ein Juckreiz ist immer vorhanden.

Aufmerksam wurde man auf dieses proliferative Ekzem erstmals im Rahmen von Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfungen (584).

Bei MKS-schutzgeimpften Rindern, die eine Allergie entwickeln, findet man neben den Hautveränderungen besonders im Bereich der Nasenöffnungen hellgelbe, schorffartige Beläge, die erst bei genauerem Hinsehen als bohngroße, starrwandige, z.T. konfluierende Bläschen zu erkennen sind, deren Aphthendecke sich gut abheben läßt, wobei ein ziegelroter Papillarkörper zutage tritt. Ähnliche, brillenartige Veränderungen werden bei einzelnen Kühen an den Lidrändern beobachtet. Diese Befunde heilen in der Regel nach einigen Tagen ab, während der Heilungsprozeß in der äußeren behaarten Haut 3-4 Wochen und länger dauern kann. Nach Abstoßung der oberflächlichen Epithellagen können weiße Flecken zurückbleiben. In schweren Fällen gehen tiefgreifende, unregelmäßig begrenzte, bis handtellergroße Geschwüre mit wallartigem Rand und ziegelrotem, granuliertem Grund aus den Hautpusteln hervor. Die Oberfläche dieser Geschwüre ist z.T. mehrere Millimeter dick von verschorften Massen bedeckt, die sich leicht entfernen lassen. Bei einer Kuh, die wegen derartiger Geschwürbildung notgeschlachtet worden war, fanden sich ausgedehnte Nekrosen im retroperitonealen Fettgewebe. Die parenchymatösen Organe waren dagegen histologisch ohne Befund (584).

Das Allgemeinbefinden der erkrankten Rinder ist bei akutem Verlauf wenig gestört. Kurzdauernder Rückgang von Futteraufnahme und Milchleistung sowie Lahmheit bei entzündlichen Veränderungen am Klauensaum oder Geschwüren an der Schenkelinnenfläche sind hervorzuheben.

Beim chronischen Verlauf sind die Tiere sehr großen Belastungen ausgesetzt. Die durch die Allergie betroffenen Hautstellen sind ideale Ansiedlungsorte für Hautpilzinfektionen, von denen außer den auf die Impfung reagierenden Tieren auch Nichtreagenten betroffen werden, deren Erkrankung dann fälschlicherweise oftmals als allergischer Impfschaden angesehen wird.

Als Erreger konnten verschiedene Pilzarten, u.a. *Trichophyton mentagrophytes* nachgewiesen werden (30, 584).

Gedek und Mayr (281) fanden außerdem bei Tieren, bei denen das nässende Ekzem über Wochen hinaus persistierte, Hefen und Schimmelpilze. Auch bakterielle Infektionen siedeln sich in den allergisch veränderten Hautbezirken gerne an. An den Klauen kann es dann zu Panaritien verbunden mit "Ausschuhen" kommen.

Bevorzugte Lokalisationsstellen für das allergische, proliferative Ekzem sind Hals, Rücken, Vulvagegend, Euter, Hinterextremitäten und Maulbereich. Hier kann das Ekzem zu Beginn mit Maul- und Klauenseuche, Mucosal disease, Pocken und bösartigem Katarrhalfieber verwechselt werden, zumal die Tiere anfangs nur einen verstärkten Speichelfluß zeigen.

Am Euter gibt es Verwechslungen hauptsächlich mit Euterpocken und an den Klauen mit Pododermatitis (Klauenrehe).

Neben dem allergischen, proliferativen Ekzem kann beim Spättyp gelegentlich auch eine verzögerte, allgemeine Systemreaktion auftreten mit Fieber, Oedemen, Polyarthritiden, Lymphopenie und gelegentlich sogar mit Schockzuständen (584).

Schließlich gehört in diesen Komplex noch die so gefürchtete postvaccinale Encephalitis.

Die symptomatische Behandlung verhindert Sekundärinfektionen und sollte durchgeführt werden. Eine Behandlung mit Cortison und Antihistaminika hat kaum Aussicht auf Erfolg. Nach kurz-

dauernder Besserung kommt es hier fast immer zu Rezidiven (584).

Als Bestimmungsmethode der Allergie vom Spättyp hat sich nach Mayr und Mitarbeitern (584) am besten der aktive, kutane Anaphylaxie-Test (CA-Test) am Rind erwiesen. Mit Hilfe dieses Testes konnten folgende Ursachen für die Entstehung der spät reagierenden Allergien im Anschluß an eine Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung gefunden werden:

1. Fremdproteine und denaturierte Eiweiße,
2. Antibiotika und
3. MKS-Virus-Protein-Komplexe.

Das bei den Landesimpfungen 1967/68 in Bayern bevorzugt nach Verimpfung der BHK-Vaccinen auftretende proliferative, nässende Hautekzem wird nach den Untersuchungen von Mayr und Mitarbeiter (584) und Baljer (30) durch den für die Immunisierung verantwortlichen MKS-Protein-Komplex ausgelöst. Der MKS-Antigen-Komplex ist eng mit dem immunisierenden Prinzip der Vaccine gekoppelt und ist hauptsächlich für den Anstieg der Allergie bei Wiederimpfungen verantwortlich. Vaccinen, in denen aufgrund ihrer Herstellung in für das Rind heterologen Systemen sehr viel Fremdeiweiß enthalten ist, scheinen prozentual in einem signifikant höheren Ausmaß eine Allergie vom Spättyp stimulieren zu können als Vaccinen aus homologem Gewebe. Diese Beobachtung hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß der MKS-Antigen-Komplex erst dann in Reaktion tritt, wenn bereits durch andere Ursachen, vor allem durch eine Fremdeiweiß-Allergie, eine bestimmte, allgemeine Allergiesituation in einem prädisponierten Tier geschaffen wurde. So ist es auch erklärlich, daß hauptsächlich nur die ungereinigten BHK-Vaccinen, die sehr viel nicht virusgebundenes Fremdeiweiß enthielten, diesen spät reagierenden Allergietyp auszulösen vermochten.

Die Eiweißallergie dürfte damit der "Schrittmacher" einer MKS-Antigen-Allergie sein.

Ist eine MKS-Antigen-Allergie in einem Rind ausgebildet, so reagieren die allergischen Tiere mit allen MKS-Antigenen, gleichgültig, welcher Herkunft (homolog oder heterolog) sie sind.

Mayr und Mitarbeiter (584, 30) haben derartige Rinder im CA-Test mit gereinigten MKS-Virus-Antigenen in formalin-inaktivierter Form und aktiv, also vermehrungsfähig, getestet. Die Antigene stammten von BHK-Zellen, von Kälbernierenzellkulturen, von Babymäusen, von infantilen Kaninchen und von Frenkel-Kulturen. In jedem Fall reagierten die Tiere im CA-Test positiv. Damit war die Spezifität der MKS-Antigen-Allergie bewiesen.

Daß diese Allergieform über eine nicht virusspezifische Eiweißallergie in Reaktion gebracht wurde, beweist die Tatsache, daß die Tiere gleichzeitig auch mit nicht virusgebundenem BHK-Antigen, mit Fremdeiweiß anderer Herkunft und sogar mit formalinbehandeltem Rindereiweiß (Kälberserum) im CA-Test teilweise mitreagierten.

Daß neben der MKS-Virus-Allergie auch noch eine zellspezifische Allergie auftreten kann, beweisen auch die Untersuchungen von Bauer und Mitarbeitern (49). Nach ihnen besitzen BHK-Zellextrakte eine stark allergene Wirkung.

Die Sensibilisierung von Impfrindern durch BHK-Zellkomponenten ist stärker ausgeprägt als die durch MKS-Virus. Es scheinen hierfür mindestens zwei Komponenten als BHK-Allergene infrage zu kommen, von denen eine offensichtlich lipidhaltig ist. Beide Allergien erwiesen sich als echte Allergien. Sie waren durch Verimpfung von mehr als 10^8 Leukozyten passiv vom allergischen Rind auf das Meerschweinchen übertragbar.

Auch Jensen (398) macht auf die Möglichkeit aufmerksam, daß BHK-Zellen ursächlich an der Auslösung der Allergie beim Rind beteiligt sein können.

Nach weiteren Forschungsarbeiten konnten Kaaden, Mussgay und Bauer (409) aus BHK-Zellen eine Lipoprotein-Komponente iso-

lieren, die imstande war, eine Hautreaktion bei Rindern hervorzurufen, die durch wiederholte Impfung gegen Maul- und Klauenseuche mit aus BHK-Zellen gewonnenen Impfstoffen sensibilisiert worden waren.

Vergleichend dazu überprüften Mayr und Mitarbeiter (591) nochmals Rinder, die einmal nach Impfung mit BHK-Vaccine und zum anderen nach Impfung mit Frenkel-Vaccine an einer Allergie vom Spättyp erkrankt waren. Gleichzeitig wurde untersucht, ob neben dem kompletten Virus auch die Spaltprodukte "Virus-Protein" und "Virus-Ribonucleinsäure" (RNS) als Allergen wirksam werden können. Die relativ selten auftretende Allergie vom Spättyp nach Verimpfung von Frenkel-Vaccine dürften nach Mayr und Mitarbeitern(591) durch das Maul- und Klauenseuche-Virus alleine hervorgerufen werden. Hierfür ist das Virus-Protein und nicht die Virus-RNS verantwortlich. Mit reiner RNS ließen sich Meerschweinchen experimentell nicht sensibilisieren. In allergischen Rindern induzierte RNS keine Hautreaktion. Das durch Aufspaltung des Virus gewonnene Protein führte dagegen in sensibilisierten Rindern und Meerschweinchen zu stark positiven Reaktionen. Bei den BHK-allergischen Rindern war für die Allergie-Lage neben der "virusspezifischen" noch eine "zellspezifische" Allergie verantwortlich. Mayr und Mitarbeiter (591) konnten die von Bauer, Kaaden und Mussgay (49) erhobenen Befunde bestätigen, wonach für die zellspezifische BHK-Allergie mindestens zwei Komponenten ursächlich beteiligt sind.

Nach Eliminierung des allergenen BHK-Proteins blieb in den Reinigungsstufen eine weitere allergisierende Komponente zurück. Umgekehrt sensibilisierte isoliertes BHK-Protein schwächer als der komplette BHK-Zellextrakt und war im CA-Test schwächer allergen. Nach den Meerschweinchen-Versuchen ist das Maul- und Klauenseuche-Virus von schwächer sensibilisierender und allergisierender Aktivität als die BHK-Extrakte.

Die BHK-allergischen Rinder reagierten im CA-Test sowohl

mit Virus-Antigen als auch mit BHK-Extrakten. Im passiven Übertragungsversuch konnten beide Allergiearten durch Zellen (Makrophagen) sensibilisierter Meerschweinchen auf andere, immunsuppressiv vorbehandelte Meerschweinchen übertragen werden.

Damit lassen sich beide Allergieformen als Allergie vom Spättyp klassifizieren.

4.4.2.4 Anaphylaktoide Reaktionen

Anaphylaktoide Reaktionen sind dadurch charakterisiert, daß bei der parenteralen Verabreichung bestimmter, sogenannter "anaphylaktoider" Substanzen toxische Prozesse ablaufen, die sich klinisch unter den gleichen Symptomen manifestieren, wie sie von anaphylaktischen Reaktionen bekannt sind. Die Auslösung dieser Vorgänge erfordert keine Sensibilisierung, sie wird allein von der verabreichten Dosis bestimmt.

Man unterscheidet hinsichtlich ihrer Einwirkung auf isolierte Mastzellen zwei große Gruppen anaphylaktoider Stoffe: Solche, die ihre Wirksamkeit über einen Plasmafaktor entfalten und deshalb nur am Gesamttier oder in plasmaenthaltenden Geweben wirksam sind und solche, die - wie z.B. die klassischen mastzellerschöpfenden Substanzen - isolierte Mastzellen degranulieren.

Eine Sonderstellung in der zweiten Gruppe nehmen die Monoamine ein, die zu einer toxischen Reaktion mit Diffusion des Inhaltes der Mastzellen nach außen ohne eigentliche Degranulierung führen (709).

Bei anaphylaktoiden Reaktionen erfolgt ebenso wie bei der Anaphylaxie eine Freisetzung von Mediatorsubstanzen (insbesondere Histamin, bei Ratte und Maus auch 5-Hydroxytrypt-

amin, beim Hund auch Heparin), eine Aktivierung von Kininogenen und Enzymen, sowie eine Bildung von "Slow reacting substance" (706).

Nach Raab (709) kann die Auslösung anaphylaktoider Reaktionen auf verschiedenen Wegen erfolgen: durch physikalische Einwirkung, durch großmolekulare Substanzen (wie Dextran, Dextrine, Polyvinylpyrrolidon, Ovomucoid), durch mastozytotrope Monoamine sowie durch klassische mastzellerschöpfende Substanzen, die Di- und Polyamine.

Anaphylaktoide Substanzen sind weit verbreitet, sie finden sich in tierischen Giften, in Pflanzen, Bakterien, Nahrungsmitteln, in Arzneipräparaten, Vaccinen und Blutersatzflüssigkeiten.

Anaphylaktoide Reaktionen können sich unter den Allergien vom Soforttyp und Spättyp verbergen. Sie scheinen aber im Gegensatz zur Humanmedizin (707, 709) eine untergeordnete Rolle in der Veterinärmedizin zu spielen.

Nach Mayr und Mitarbeitern (584) und Baljer (30) kommen für ihre Genese hauptsächlich infrage: 1. Dextrane im Impfstoff, 2. basische Proteine, Peptone und denaturierte Eiweiße, 3. Suspensionsvermittler und 4. basische Antibiotika.

Diese Substanzen dürften, bedingt durch den toxischen Wirkungsmechanismus der anaphylaktoiden Reaktionen, bei entsprechenden routinemäßigen Toxizitäts-Testen im Rahmen der Impfstoffprüfungen bereits erfaßt werden.

Bei der Entstehung anaphylaktoider Reaktionen spielt vor allem die Dosierung anaphylaktoid wirkender Substanzen eine Rolle. In niederen Konzentrationen können z.B. basische Antibiotika sehr gut verträglich sein und nur zu einem geringen Prozentsatz sensibilisierend wirken. Erst nach Über-

schreiten eines bestimmten Grenzwertes kommt es zur Ausbildung anaphylaktoider Symtome (583).

Raab (708) konnte diese Verhältnisse sehr gut am Beispiel des Neomycins nachweisen. Neomycin wird in der Humanmedizin 0,1%ig in Antibiotikasalben verwendet. Bei Erhöhung des Neomycinanteiles auf über 0,1% stieg auch der Prozentsatz der allergischen Erkrankungen. Hansen rechnet in der Humanmedizin bei Verwendung von Penicillin in Abhängigkeit vom Applikationsmodus mit 5-11%, nach Streptomycintherapie mit 1-5% Allergien, bei den meisten anderen Antibiotika mit 1% allergischer Erkrankungen (318).

Über anaphylaktoide Reaktionen im Anschluß an Schutzimpfungen ist auf veterinärmedizinischem Gebiet wenig bekannt. Mayr und Mitarbeiter (584) und Baljer (30) konnten eine einwandfreie Mitbeteiligung anaphylaktoider Reaktionen am Zustandekommen postvaccinaler Impfschäden nach Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung nicht abklären.

Die Therapie anaphylaktoider Reaktionen ist die gleiche wie bei anaphylaktischen Reaktionen.

Die anaphylaktoide Wirkung einer Substanz wird durch die Darstellung der Mastzellerschöpfung nachgewiesen (709). Die Kenntnis anaphylaktoider Wirkung ist im Rahmen der unbeabsichtigten Effekte der modernen Therapie und Vaccinierung von großer Bedeutung, um bestimmte Reaktionen genau einzuordnen und die richtigen therapeutischen und prognostischen Konsequenzen zu ziehen.

4.4.2.5 Störungen während der Trächtigkeit

Neben den Allergien gehören die Trächtigkeitsstörungen zu den bedeutendsten Impfschäden.

Die meisten postvaccinalen Trächtigkeitsstörungen sind bekannt nach Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfungen, Schweinepestimpfungen, IBR-IPV-Impfungen, Rhinopneumonitis-Impfungen, Brucellosevaccinationen, Rinderpestimpfungen.

Die Ursache postvaccinaler Trächtigkeitsstörungen ist nicht immer bekannt.

Bei Lebendimpfstoffen ist es häufig das Impfvirus, das durch seine Vermehrung im Embryo oder Foet zu Embryopathien und Aborten führen kann. Bei den Antigenimpfstoffen werden vor allem Beziehungen zu den verschiedenen Formen der postvaccinalen Allergie diskutiert; einwandfreies Beweismaterial konnte bisher aber noch nicht vorgelegt werden. Nach Andres (13) bestehen derartige Beziehungen nicht. Er macht hauptsächlich den Stress bzw. die Mechanik des Impfaktes für die Störungen verantwortlich. Lorenz und Straub (523) weisen auf Unterschiede zwischen einzelnen Impfstoffen bezüglich des Auftretens postvaccinaler Trächtigkeitsstörungen hin. Nach ihrer Auffassung können Rasse, Fütterung und Haltungsbedingungen das Auftreten von Trächtigkeitsstörungen variieren. Schwarzbuntes Vieh sei weniger belastet als Fleckvieh, Tiere mit Silagefütterung weniger als Tiere mit Grünfütterung und Tiere mit Stallhaltung mehr als Tiere mit Weidehaltung.

Mayr und Mitarbeiter (584) versuchten aufgrund umfassender statistischer Erhebungen nach Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfungen vor allen Dingen die Zeitspanne festzulegen, in der zwischen Impfung und nachfolgender Trächtigkeitsstörung ein ursächlicher Zusammenhang möglich und wahrscheinlich ist.

Während der in Bayern zwischen 1967 und 1970 durchgeführten Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfungen wurden als postvaccinale Trächtigkeitsstörungen alle gemeldeten Aborte und Frühgeburten gewertet, die im Anschluß an die Impfungen auftraten, und bei denen das Vorliegen von Deckseuchenerregern durch spezielle Untersuchungen ausgeschlossen werden konnte. Im Zeitraum von 1967 bis 1970 wurden etwa 15,5 Millionen Impfungen beim Rind durchgeführt und nach diesen insgesamt 3052 postvaccinale Trächtigkeitsstörungen gemeldet und erfaßt. Da zwischen den einzelnen Impfstoffarten (BHK-Impfstoff, Frenkel- und Kälbernieren-Kultur-Impfstoff) prinzipiell kein echter Unterschied bezüglich Provozierung von Trächtigkeitsstörungen besteht, darf man annehmen, daß das unterschiedliche Virusausgangsmaterial, welches die einzelnen verschiedenen Vaccinearten charakterisiert, in keiner Beziehung zu den postvaccinalen Trächtigkeitsstörungen steht.

Werden die postvaccinalen Trächtigkeitsstörungen nicht ausschließlich durch die Mechanik des Impfaktes bzw. durch die Impfprovokation bedingt, müßten nach Baljer und Mayr (31) andere Komponenten der Vaccine, z.B. unterschiedliche Inaktivierungsmittel, Adjuvantien, Entschäumer und sonstige divergierende Herstellungsprozesse mit in Betracht gezogen werden. Da bestimmte Zusatzstoffe der Vaccinen für postvaccinale Allergien vom Fröhlyp verantwortlich sind, versuchten Mayr und Mitarbeiter (584) zu klären, ob zwischen den postvaccinalen Allergien vom Fröhlyp und Spätlyp und den Trächtigkeitsstörungen nach einer MKS-Schutzimpfung Beziehungen bestehen. Gewisse Ähnlichkeiten im Häufigkeitstrend bestanden zwischen den postvaccinalen Allergien vom Fröhlyp und den Trächtigkeitsstörungen, nicht aber zwischen den Allergien vom Spätlyp und den Graviditätsstörungen.

Was die Verteilung der Trächtigkeitsstörungen auf die einzelnen Trächtigkeitsmonate betraf, ließ sich feststellen, daß hochträchtige Tiere vom 6. bis 9. Trächtigkeitsmonat signi-

fikant stärker belastet waren, als Tiere in den ersten fünf Trächtigkeitsmonaten.

Für eine Ursache-Wirkung-Beziehung bei diesen Komplikationen ist der Zeitfaktor außerordentlich wichtig.

Je kürzer das Zeitintervall zwischen Impfung und Beginn einer *functio laesa* ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß es sich dabei um eine Impfkomplikation handelt.

Nach Baljer und Mayr (31) kann eine durch MKS-Schutzimpfung verursachte Trächtigkeitsstörung mit Abort bzw. Frühgeburt frühestens 10 Stunden nach der Impfung erwartet werden. Eine gewisse Häufung der Störungen trat zwischen dem 2. und 5. Tag auf, um dann bis zum 16. Tag post vacc. stetig abzunehmen. Die Autoren schlagen den 14. Tag als Stichtag für die Anerkennung eines postvaccinalen Verwerfensfalles vor, d.h. Trächtigkeitsstörungen, die nach diesem Stichtag auftreten, nicht mehr als postvaccinale Komplikation anzuerkennen.

Ebenfalls durch Trächtigkeitsstörungen ist die Impfung gegen die infektiöse Rhinotracheitis (IBR) belastet, die auf der Basis eines Lebendimpfstoffes durchgeführt wird.

McKercher und Wada (604) impften tragende Kühe künstlich i.v., i.m. und i.n. mit einem IBR-Isolat. Die Kühe abortierten zwischen dem 18. und 64. Tag nach der Inokulation. Aus den Feten konnten IBR-Viren isoliert werden. Nach Kennedy und Richards (430) traten Aborte zwischen dem 23. und 52. Tag post vacc. auf. Weitere Untersuchungen McKercher's (605) ergaben, daß 5 bis 7 Monate tragende Kühe nach experimenteller i.m.-und i.v.-Applikation zwischen dem 18. und 24. Tag, nach i.n.-Applikation zwischen dem 50. bis 64. Tag post applicationem abortierten. Fernerhin verkalbten Kühe, die im 6. bis 8. Monat vacciniert wurden, dagegen traten keine Aborte auf, wenn Tiere bis zum 5. oder nach dem 8. Trächtigkeitsmonat geimpft

wurden. Nach McFeely und Mitarbeitern (602) traten 80% der Verwerfensfälle innerhalb von 2 Monaten nach der Vaccinierung auf, wobei Kühe in der späteren Hälfte der Trächtigkeit erheblich empfänglicher waren.

In der Schaftierhaltung ist über postvaccinale Trächtigkeitsstörungen sehr wenig bekannt.

Nach Einsatz einer Gewebekulturvaccine gegen die Bluetongue-Krankheit der Schafe wurde über das Auftreten mißgebildeter, neugeborener Lämmer nach Vaccinierung der Muttertiere zwischen der 4. und 8. Trächtigkeitswoche berichtet (830).

Beim Pferd finden wir Trächtigkeitsstörungen im Anschluß an Influenzaimpfungen sehr selten. Zur Schutzimpfung gegen die Pferdeinfluenza (Hoppegartener Husten) haben sich im Gegensatz zu den Lebendvaccinen Impfstoffe aus inaktiviertem Virus bewährt (7, 117, 532, 588).

Es stehen zwei Arten von Pferdeinfluenza-Impfstoffen aus inaktivierten Erregern zur Verfügung: die Ganzimpfstoffe und Spaltimpfstoffe. Als Vorteil der Spaltimpfstoffe gegenüber den Ganzimpfstoffen diskutiert man eine Verbreiterung des antigenen Spektrums und den Verlust der pyrogenen und toxischen Aktivität (588). Nach Maess und Mussgay (532) wird die Unschädlichkeit dieser Impfstoffe herausgestellt. Bei den Ganzvaccinen kann man zwar, durch entsprechende Behandlung des Virusausgangsmaterials, das vor allem für die postvaccinale Allergie verantwortliche Fremdeiweiß weitgehend beseitigen, aber die im nicht gespaltenen Virion enthaltenen Toxine, Pyrogene und Hämolysine bleiben jedoch erhalten. Wie weit nun diese pyrogenen und toxischen Komponenten in Ganzimpfstoffen zu impfstoffspezifischen Verfohlungen führen können, ist bisher noch ungeklärt (630).

Gegen die Rhinopneumonitis wurde in den USA ein Impfstoff aus Lebendvirus entwickelt, das durch Hamsterpassagen abge-

schwächt worden war und Pferden aller Altersstufen intranasal appliziert wurde (191, 192).

Nach Doll (191) betrugen die impfstoffbedingten Verluste durch Aborte nur 0,3% und waren auf die noch vorhandene Virulenz des Impfvirus zurückzuführen.

In Deutschland hat sich nach Mayr (587) für die Herstellung von Lebendvaccinen eine Attenuierung in Zellkulturen bewährt, wobei die virulenten Feldstämme künstlich unter Beibehaltung ihrer immunisierenden Eigenschaften so attenuiert werden, daß sie bei Fohlen und trächtigen Stuten keine Erkrankung bzw. Aborte mehr auslösen können. Gleiche Erfolge erzielten auch Kubin und Kölbl (485) mit einem an Ferkelhodenzellen adaptierten Lebendvirus, das auch von tragenden Stuten komplikationslos vertragen wurde. Nach einer Impfung gegen die Rhinopneumonitis ist zu beachten, daß die Impflinge das Impfvirus 2-4 Tage post vacc. im Nasensekret ausscheiden. Nach Doll (191) ist das Impfvirus auf ungeimpfte Pferde übertragbar. Nach Mayr war jedoch das Virus nicht in der Lage, nicht vaccinierte Stuten per Kontakt zu infizieren (587).

Die Impfung gegen Schweinepest mit inaktivierten Impfstoffen oder Lebendvaccinen sind hin und wieder durch Trächtigkeitsstörungen und Fruchtschäden belastet. Von den inaktivierten Impfstoffen hat die Kristallviolett-Vaccine (KVV) die größte Verbreitung gefunden. Ohder (657) konnte im Zusammenhang mit einer Leberdystrophie und -zirrhose Verferkeln in allen Trächtigkeitsstadien bei zahlreichen Sauen, sowie hohe Verluste und schlechte Entwicklung bei ausgetragenen Ferkeln beobachten.

Das Verferkeln wird mit der Leberschädigung in Einklang gebracht. Kretzschmar (477) stellte in Zuchtbeständen gehäuftes, nicht infektiöses Verferkeln bei hochtragenden Sauen ca. 10 Tage post vacc. fest. Die Ferkel ausgetragener Würfe entwickelten sich schlecht. In diesen Fällen wurde nachgewiesen,

daß die Ursache dieser Komplikationen in einer qualitativ unzureichenden Fütterung und in schlechten Umweltbedingungen zu suchen war. Die Impfschäden konnten nicht dem Impfstoff zur Last gelegt werden. Kretzschmar (477) nahm an, daß ein ständiger Mangel besonders an essentiellen Aminosäuren unter der Impfbelastung klinisch manifest wurde und zum Verferkeln bzw. zu einer mangelhaften Zusammensetzung der Kolostralmilch und damit zu einer schlechten Entwicklung der ausgetragenen Ferkel führte. Weitere Berichte aus der Praxis über Schäden nach der Impfung tragender Sauen, Verferkeln oder Ferkelsterben, wurden durch große und über mehrere Jahre kontrollierte Versuche nicht bestätigt (273, 275, 752). Einige Autoren stellten einen gewissen Einfluß der Impfung mit KVV auf die Fruchtbarkeit kurz vor oder nach dem Deckakt nicht ganz in Abrede (821, 822). Vorsichtshalber kann diesem Umstand insofern Rechnung getragen werden, als eine Impfung mindestens 14 Tage vor oder nach dem Ferkeln unterlassen wird. Weiterhin wurde über spezifische Schäden der Nachzucht infolge Impfung tragender Sauen mit Lebendimpfstoff (lapinisierte Vaccine) berichtet (56, 462, 464, 465, 947, 948). Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen der nicht lebensfähigen Ferkel ergaben allgemeines subkutanes Oedem, Aszites, Oedeme im perirenalen Gewebe und Mesenterium, entzündliche Herde in der Leber, Mißbildung an Kopf, Gliedmaßen und Gehirn. Bei geimpften tragenden Sauen traten weniger geborene Ferkel, mehr mumifizierte Feten und mehr Totgeburten auf als bei nichtimmunen bzw. immunen Schweinen (215).

Der Rotlaufadsorbatimpfstoff wird von tragenden Sauen ohne Schäden vertragen. Nach Ansicht einiger Autoren soll jedoch im letzten Drittel der Trächtigkeit eine Impfung unterbleiben, da Aufregung und Herumjagen beim Impfkakt Anlaß zu Verwerfensfällen sein können (177, 240).

4.4.2.6 Störungen im Zentralnervensystem

Nach Einführung der Tollwutschutzimpfung in die ärztliche und tierärztliche Praxis traten bald bei einem Teil der Patienten unangenehme Begleiterscheinungen in Form neuraler Schäden auf.

Während in der Humanmedizin die postinfektionelle Vaccination die Hauptbedeutung hat, steht bei Tieren fast ausschließlich der prophylaktische Einsatz im Vordergrund.

Anwendung finden Lebend- und inaktivierte Impfstoffe.

Über die Ursache der neurologischen Schäden nach Tollwutschutzimpfung wurden verschiedene Vermutungen geäußert. Nikolitsch's (647) Annahme, daß die Neurokomplikationen auf den Einfluß von Endotoxinen des Impfvirus auf prädisponierte Nervenzellen zurückzuführen sind, konnte bisher ebensowenig bestätigt werden wie die Ansicht, daß durch die Tollwutschutzimpfung latente neurotrope Erreger aktiviert werden (306).

Es erhebt sich nun zunächst die Frage nach dem den paralytischen Komplikationen pathogenetisch zugrundeliegenden Prinzip. Daß es sich dabei nicht um ein virusbedingtes Krankheitsbild handeln kann, ergibt sich aus der Tatsache, daß die Encephalomyelitis auch bei Verwendung von sicher abgetötetem Virus enthaltenden Impfstoffen vom Semple-Typ als Komplikation auftritt. Zudem unterscheidet sich das morphologische Substrat solcher Encephalomyelitiden grundlegend von dem echter Tollwuterkrankungen (249).

Nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse handelt es sich bei den Neurokomplikationen um einen allergischen Vorgang, der durch einen in der Vaccine enthaltenen encephalitogenen Faktor

ausgelöst wird (221, 248, 249, 250, 491, 670, 909).

Die bei den Menschen auftretenden paralytischen Komplikationen zeigen weitgehende Übereinstimmung in morphologischer und pathogenetischer Hinsicht mit der experimentellen allergischen Encephalomyelitis (EAE) der Versuchstiere. Zahlreiche Wissenschaftler konnten nach Applikationen von homologem und heterologem Nervengewebe mit und ohne Zusatz von Adjuvantien bei verschiedenen Versuchstieren akute disseminierte Encephalomyelitiden reproduzieren (400, 410, 527, 633, 635).

Der encephalitogene Faktor ist an das Myelin des Zentralnervensystems gebunden und stellt ein äthanollösliches Gehirnantigen dar (491). Er ist im Gehirn aller Warmblüter vorhanden, nicht aber in Froschhirn, Fischhirn und fetalem Hirngewebe (221, 411).

Der encephalitogene Faktor hat u.a. Proteineigenschaften, könnte also ein Proteolipoid sein (521). Da dieser als Allergen oder Hapten wirkende Faktor im fetalen ZNS nicht präformiert ist und erst mehrere Tage post partum auftritt, war in der Verwendung des Gehirns säugender Laboratoriumstiere die Möglichkeit zur Gewinnung allergenfreier Vaccinen gegeben (909).

Zahlreiche von Finger (249) an Meerschweinchen durchgeführte Versuche bewiesen fernerhin, daß unmodifiziertes Rückenmarkgewebe, inkorporiert in komplettes Freund'sches Adjuvans, über eine stärkere EAE induzierte Potenz verfügte als Hirngewebe. Die höhere Encephalitogenität des Rückenmarkgewebes im Vergleich zu der des Hirns ist darauf zurückzuführen, daß die Encephalitogenität an die Markscheiden gebunden ist, die im Rückenmark, bedingt durch die Faserbahnen, am reichhaltigsten vorhanden sind. Aus diesem Grunde sollte man darauf verzichten, als Ausgangsmaterial für die Impfstoffproduktion Rückenmarkgewebe zu wählen.

In der Humanmedizin wird in Deutschland seit ca. 30 Jahren fast ausschließlich die nach dem Hemptverfahren hergestellte Äthervaccine eingesetzt (354).

Über die Häufigkeit neuroallergischer Reaktionen gehen die Ansichten weit auseinander.

Nach Finger (249) traten keinerlei paralytischen Komplikationen auf. Nach anderen Autoren schwanken die Zahlenangaben zwischen 0,005% und 0,6% (17, 221, 928). Die Tatsache, daß trotz vieltausendfacher Immunisierungen mit diesem Impfstoff kaum paralytische Komplikationen beobachtet worden sind, könnte damit erklärt werden, daß durch den Herstellungsmodus dieser Vaccine, vornehmlich durch den Ätherisierungsprozeß, das organspezifische Hirnantigen extrahiert bzw. zerstört wird (249, 221).

Das Risiko, an einer ernsten neurologischen Komplikation zu erkranken, nimmt mit der Zahl der Injektionen zu.

Appelbaum und Mitarbeiter (17) stellten fest, daß Nebenwirkungen fünfmal häufiger bei Personen auftraten, die 14 Injektionen erhalten hatten, als bei Patienten, die mit 7 oder weniger Einspritzungen behandelt worden waren. Auch werden männliche Personen bevorzugt betroffen.

In der Tiermedizin gelangen inaktivierte Impfstoffe und Lebendvaccinen zum Einsatz. Es handelt sich entweder um Impfstoffe, die aus Gehirnen von mit Virus fixe infizierten Versuchstieren, z.B. Kaninchen, Schafe, Ziegen oder aus Zellkulturen hergestellt werden, wobei die Inaktivierungsverfahren, das Adsorptionsmittel bzw. Adjuvans variieren. Bei den Lebendimpfstoffen kommen die Flury-LEP-Vaccine (40.-60. Eipassage), die Flury-HEP-Vaccine (über 180. Eipassage) und die ERA-Vaccine infrage (221, 585, 909).

Über postvaccinale Komplikationen im Anschluß an Tollwut-Schutzimpfungen wird im speziellen Teil eingehender berichtet.

An dieser Stelle muß jedoch bemerkt werden, daß sowohl inaktivierte, als auch Lebendimpfstoffe zu neuralen Störungen führen können.

Die inaktivierten Vaccinen sollen keine lebensfähigen Viruspartikel mehr enthalten, so daß die Gefahr einer durch die Impfung verursachten Tollwutinfektion nicht besteht. Bei manchen dieser Vaccinen ist es jedoch nicht völlig ausgeschlossen, daß noch geringe Reste vermehrungsfähiger Viren enthalten sind. So berichten einige Autoren über Paresen, Paralysen, disseminierte Encephalomyelitiden nach Vaccination mit Phenolimpfstoff (126, 736, 749). Püschner (698) sah schwerste neurale Komplikationen nach Impfung mit Totvaccine bei jungen Hunden, die zuvor gegen Staupe und Hepatitis contagiosa canis geimpft worden waren. Diese Fälle scheinen darauf hinzuweisen, daß die der Tollwutvaccination mit Hirngewebsvaccine vorausgehende Staupeschutzimpfung eine für das Entstehen allergischer Encephalitis beim Hund fördernde Rolle spielen kann. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Hecke (337) anzuführen, daß bei Hunden, die vorher an Staupe erkrankt waren und mit Karbol-Glyzerin-Gehirnvaccine geimpft wurden, gehäuft allergische Encephalomyelitiden auftraten.

Vaccination mit Karbol-Glyzerin-Impfstoff rief bei Hunden Virus-fixe-Infektionen und postvaccinale Lähmungen hervor (304). Nach Flury-Impfung zeigten sich die klassischen Symptome der stillen Wut, traten epileptiforme Anfälle und paralytische Erscheinungen auf (256, 366, 399, 496, 636). Potel (694) konnte histopathologisch eine disseminierte lymphozytäre Meningoencephalomyelitis nachweisen, die zwar klinisch meist symptomlos verlief. Trotz fehlenden Nachweises von Negri'schen Körperchen glaubte er, zumal der Impfstoff aus in toto infizierten Hühnerembryonen gewonnen wurde und somit nur Spuren "encephalitogenen" zentralnervösen Ge-

webes enthalten konnte, das Flury-Virus selbst für die entzündlichen Prozesse im ZNS der Impflinge verantwortlich machen zu können.

Aus Ungarn berichteten Sályi und Hodosy (774) über Lähmungen bei erwachsenen Hühnern nach Geflügelpest-Schutzimpfung mit der Hertfordshire-Vaccine. Diese wurden meist durch das H-Virus selbst verursacht, das über neurotrope Eigenschaften verfügt. In einigen Fällen waren die postvaccinalen Paresen durch eine vor der Impfung stattgefundenen Infektion mit dem Straßenvirus hervorgerufen worden.

Die Lähmungserscheinungen an den Beinen traten 3 bis 6 Tage nach der Impfung auf.

Die Veränderungen im Zentralnervensystem der nach H-Vaccineimpfung gelähmten Hühner glichen prinzipiell jenem pathohistologischen Bild, das durch die verschiedenen Typen und Varianten des Geflügelpestvirus hervorgerufen wird. Im ZNS war eine nicht eitrige lympho-histiocytäre Encephalomyelitis nachweisbar. Im Rückenmark fiel der Schwerpunkt der entzündlichen Veränderungen auf die graue Substanz und hier hauptsächlich auf die Ventralhörner.

Bei Schweinen wurden neurale Komplikationen nach der Impfung mit Kristallviolett-Vaccine beschrieben (731). Die ersten klinischen Erscheinungen zentralnervöser Natur konnten am 12. bis 18. Tag nach der ersten bzw. 2 bis 14 Tage nach der Wiederholungsimpfung beobachtet werden. Sie äußerten sich anfangs in leichteren Störungen der Beweglichkeitskoordination, die aber schon nach wenigen Tagen in schwerwiegende Paresen und Paralysen übergingen. Bei einigen erkrankten Schweinen konnte eine deutlich ausgeprägte Encephalomyelitis mit lymphozytären Infiltrationen sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz des Gehirns und Rückenmarks ermittelt werden. Im Liquor stellte man ausgeprägte Zell- und Eiweißreaktionen fest.

Rauch (731) nimmt an, daß in der Totvaccine noch Spuren von aktivem Virus vorhanden waren, die zur Auslösung der zentralnervösen Störungen führten.

Auch Potel (693) beobachtete, daß unter dem Einfluß der Vaccination mit Kristallviolett-Vaccinen im ZNS Gewebsvorgänge ausgelöst werden, die gleichfalls, und zwar in erheblich stärkerem Maße, bei Infektionen in diesem Organ durch Lebendvirus hervorgerufen, anzutreffen sind.

Simony und Regös (843) sahen pathologisch-anatomische Veränderungen bei mit Kristallviolett-Vaccinen geimpften Schweinen, die den Veränderungen bei der Schweinepest ähnlich waren. Auch diese Autoren vertreten die Auffassung, daß es bei der Vaccination offenbar zu einer Einwirkung minimaler Mengen von noch aktivem Virus auf den Organismus kommt.

Der Einsatz einer Lebendvirusvaccine gegen die Venezolanische Pferdeencephalitis führte bei mehreren Pferden zu hämorrhagischen Encephalitiden.

Bei einigen Pferden beobachtete man zentralnervöse Erscheinungen, ein Pferd erkrankte an einer Paralyse des Pharynx; nach der Tötung der erkrankten Tiere konnten zerebrale Schädigungen nachgewiesen werden (119).

4.4.2.7 Sonstige Schäden

Unter "sonstige Schäden" werden alle Fälle gerechnet, die ursächlich mit der Impfung in Zusammenhang gebracht werden, aber nicht in die Gruppe der Allergien bzw. anaphylaktoiden Reaktionen, der Verwerfensfälle und der Störungen am ZNS eingereiht werden können und zu Lasten des Impfstoffes gehen.

Einen Überblick über die sonstigen Schäden vermittelt die Abbildung 7.

Abbildung 7

Sonstige Schäden	Veränderung der Milch- leistung bzw. -qualität	
	Störungen der Fruchtbarkeit	Tage bis Wochen nach der Impfung
	Sonstige Störungen des Allgemeinbefindens, so z. B. Durchfall usw.	
	Verschleppung von Krank- heitserregern, die unge- wollt in den Impfstoff kamen	

Mayr, A., 1974

Terplan und Mitarbeiter (877) berichteten über den Einfluß der Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung auf die Zusammensetzung und Verarbeitungsfähigkeit der Milch. Sie untersuchten Einzelmilchproben und Bestandsmilchproben vor und nach der Vaccination der Bestände mit zwei Kulturvaccinen und einer Natur-Virus-Konzentrat-Vaccine und zwar hinsichtlich folgender Kriterien: Milchmenge, Azidität, Dichte, Eiweiß, Fett, Calcium, Magnesium, Natrium, Chlorid, Zellzahl, Labgerinnungszeit, Molkeabscheidung und Hemmstoffe.

Gesichert war der Einfluß der MKS-Schutzimpfung auf Fett und Labgerinnungszeit (Zunahme), Eiweiß und Natrium (Abnahme) sowie Verarbeitungsfähigkeit der Milch.

Fraglich blieb der Einfluß auf Milchmenge und Magnesiumgehalt. Die drei Vaccinen unterschieden sich z.T. deutlich in ihren Auswirkungen.

Weitere Untersuchungen über den Einfluß einer MKS-Schutzimpfung auf die Zusammensetzung und Verarbeitungsfähigkeit der Milch liegen von anderen Autoren (92, 351, 416) vor, deren Ergebnisse im wesentlichen mit denen von Terplan und Mitarbeitern (877) übereinstimmen.

Praktische Bedeutung kann die Verminderung des Eiweißgehaltes der Milch als Folge einer MKS-Schutzimpfung haben. Die Veränderungen der Milchezusammensetzung dürften dagegen eine Folge der veränderten Reaktionslage des Impflings sein.

Nach Mayr (584) hat man desweiteren mit Fruchtbarkeitsstörungen zu rechnen, die Tage bis Wochen nach einer Schutzimpfung auftreten.

In der Literatur ist sehr wenig über diese Schäden bekannt.

Wir müssen jedoch mit ihnen rechnen, besonders nach Maul- und Klauenseuche-, Brucellose- und Schweinepestimpfungen.

Der Grund für die wenigen Hinweise scheint zu sein, daß Landwirte z.B. Konzeptionsstörungen weiblicher Tiere selten oder zu spät dem Tierarzt melden, so daß diese dann nicht mehr in einen ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung gebracht werden können. Anders wäre es dagegen bei den Nachgeburtsverhaltungen nach Schutzimpfungen, zu denen ein Tierarzt sofort gerufen wird. Würden diese Schäden von tierärztlicher Seite statistisch erfaßt, wären sie in einen echten Zusammenhang zur Impfung zu bringen.

Die von Mayr und Mitarbeitern(584) in Bayern 1967/1968 vorgenommenen statistischen Erhebungen aller Impfschäden nach MKS-Schutzimpfungen haben gezeigt, daß die "sonstigen Schäden" 1967 von 12% auf 4,4% im Jahr 1968 zurückgegangen waren.

Der rückläufige Trend dieser Schadensfälle liegt in der besseren Erfassung der Einzelfälle durch Fragebögen, in der besseren Auswahl der Tiere, evtl. in einer geringeren Impfstoffdosis und in der sorgfältigeren Verabreichung der Impfstoffe durch die Impfärzte.

Eine Impfung mit virulenten Brucella-Kulturen ist in Deutschland verboten, da sie zur Infektion gesunder Tiere führt. Bei den erwachsenen Tieren blieben die durch die Impfung applizierten Herde virulenter Bakterien bestehen, lokalisierten sich im Euter und anderen Organen und führten zu langdauernder Brucellenausscheidung und damit zur Gefährdung ungeimpfter Rinder (240).

Die Infektion breitete sich nur langsam in einem Bestand aus, und neben anfangs seltenen Aborten traten Retentio secundinarium, Metritis post partum und Konzeptionsstörungen auf (488).

Van den Anker (16) berichtete über Sterilität beim Rind nach Vaccination mit Coli-Vaccine.

Nach Schutzimpfungen gegen die Schweinepest mit lapinisierten Vaccine sind spezifische Schäden tragender Sauen und deren Nachzucht im Kapitel 4.4.2.5 beschrieben worden.

Schoop (821) hält den Einfluß auf die Fruchtbarkeit weiblicher Tiere bei Impfung mit Kristallviolett-Vaccine kurz vor und nach dem Deckakt für möglich.

Es ist durchaus denkbar, daß durch Reaktivierungen des lapinisierten Virus in virulentes Virus (27, 214, 432, 461, 463), durch Persistieren : von schwachvirulentem Virus durch Impfung mit lapinisierten Impfstoffen (331) und durch Virusausscheidungen der Impfkeime (272, 274) "sonstige Schäden" bei ungeimpften Schweinen auftreten können. Hauser (331) weist darauf hin, daß ungeimpfte Schweine, die mit geimpften zusammenleben, durch das ausgeschiedene lapinisierte Virus einen gewissen Grad von Immunität erwerben, der nach Infektion mit vollvirulentem Virus zwar ausreicht, den Ausbruch einer Schweinepest zu verhindern, aber nicht mehr, um das Virus gänzlich zu neutralisieren.

Nach Hintermann (365) kommt es zu Impfschäden, wenn lapinisiertes Virus auf schwachvirulentes Originalvirus trifft.

Als weitere "sonstige Schäden" kennen wir Magen-Darm-Störungen. Sie können als Begleiterscheinungen auftreten bei: Impferkrankungen, Impfdurchbrüchen und Impfschäden, die zu Lasten des Impfstoffes gehen. Bei Lebendimpfstoffen treten sie häufiger auf als nach Impfung mit Totimpfstoffen. Bei den Allergien vom Soforttyp nach MKS-Schutzimpfungen traten während des anaphylaktischen Schocks Koliken und während des protrahierten Schocks vorwiegend Durchfälle auf (30, 31, 584).

Diarrhoen wurden bei Rindern nach Impfung mit lebender Salmonella dublin-Vaccine festgestellt (169).

Aus der Hundep Praxis wird nach Tollwutimpfungen mit Brutei-Impfstoffen über Erbrechen der Tiere berichtet, die gegenüber Hühnereiweiß empfindlich waren (622).

Nach Staupeimpfung mit Adsorbatvaccine traten Darmkatarrhe auf (435).

Elder (229) sah Diarrhoen mit Erbrechen nach Impfung gegen Staupe mit einer modifizierten Lebendvirusvaccine.

Nach kombinierter Vaccination gegen Hundestaupe und Hepatitis contagiosa canis wurden Magen-Darm-Störungen mit Inappetenz und Durchfällen beschrieben (265, 787).

Im Anschluß an Rotlaufschutzimpfung berichteten Fey und Mitarbeiter (242) über Fälle von Pferdeserum-Anaphylaxie bei Schweinen, wobei auch Magen- und Darmblutungen auftraten. Erbrechen trat bei Ferkeln nach der Lorenz'schen Simultanimpfung auf (243).

Fernerhin wurden Magen- und Darmstörungen nach Impfung mit lapinisierte Schweinepestvaccine beobachtet (461, 465).

Unter dem Begriff "sonstige Schäden" müssen vor allem all die Schäden erwähnt werden, die dadurch entstehen, daß im Impfstoff Fremdkeime, insbesondere Fremdvi ren ungewollt enthalten sind.

Eine bedeutende Gefahr bilden die Lebendimpfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen Viruskrankheiten, da sie keine inaktivierenden Zusätze enthalten, die eine eventuelle Fremdvirus-Beimengung erfassen würden.

Bei den Verunreinigungen eines Impfstoffes hat man zu unterscheiden zwischen:

1. Fremdkeimen, die während des Herstellungsprozesses in den Impfstoff eingebracht wurden;
2. Fremdkeimen, die von außen in den Impfstoff gelangten und
3. Fremdkeimen, die durch den Kanülenwechsel von Impfling zu Impfling weiterverschleppt werden können.

Für die Impfstoffgewinnung werden in der Praxis Groß- und Kleintiere, bebrütete Eier, primäre Zellkulturen und Zell-Linien verwendet (533).

Jedes dieser Kultursysteme hat nun seine spezifischen Verunreinigungsrisiken. Sie sind zweifellos am größten bei Tieren, die in freier Wildbahn gefangen oder aus weitgehend normalen, freilebenden Tierbeständen eingekauft werden. Hierzu gehören vor allem Affen, Rinder, Kälber und Schafe.

Ein geringes Risiko bieten Tierarten, die unter Isolierungsbedingungen gehalten oder gezüchtet werden können. In diese Gruppe gehören Hund, Kaninchen und andere Kleintiere.

Noch geringer wird das Risiko, wenn man von Tieren, die unter solchen Bedingungen gehalten werden, nur die embryonalen Gewebe benutzt. Dies ist z.B. bei den Brutei-Impfstoffen von Huhn und Ente der Fall, aber auch bei den Zellkultur-Impfstoffen von embryonalen Zellen dieser Tiere.

Schließlich kann man das Risiko noch weiter verringern, wenn man von Mensch oder Tier diploide Zellstämme gewinnt, die nach ausreichender Vorprüfung als Zellsubstrat für die Impfstoffherstellung dienen (95).

Bei allen Züchtungssystemen besteht jedoch die Gefahr einer ungewollten Kontamination mit Fremdkeimen, es sind i.d.R. persistierende, klinisch inapparente Infektionen in den für die Impfstoffherstellung benutzten Wirtssystemen, die für diese Fremdkontaminationen verantwortlich sind.

Die Gefahr einer Fremderreger-Kontamination glaubte man am besten durch Benutzung von Zellkulturen zu vermeiden. In den letzten Jahren ist diese optimistische Auffassung jedoch etwas gedämpft worden.

Eine große Bedeutung für die Herstellung von virushaltigen Impfstoffen hatte die Entdeckung der sogenannten Schaumviren

("foamy viruses", "lacy viruses") amerikanischer und französischer Wissenschaftler.

Enders und Peebles (232) isolierten bei Züchtungsversuchen mit dem Masernvirus aus anscheinend normalen Affennierenzellkulturen Agentien, die nichts mit dem Masernvirus des Menschen zu tun hatten, sondern bereits in den Nierengeweben, d.h. latent im Affenorganismus vorhanden waren. Diese als "Affenviren" bezeichneten Agentien erzeugten in vitro ganz charakteristische Zellveränderungen, die nichts mit einer allgemeinen Degeneration zu tun haben: Bildung großer vielkerniger Riesenzellen, deren Cytoplasma mehr oder weniger schaumig, bläschen- oder schwammartig verändert war.

Das Vorhandensein von Schaumviren in Affenzellkulturen konnte von mehreren Autoren beobachtet werden (356, 380, 769).

Rustigan und Mitarbeiter (771) glauben, daß die in Affenzellkulturen festgestellten Zellveränderungen durch ein übertragbares Agens, wahrscheinlich sogar viraler Natur, das ausschließlich von Affen her stammt, hervorgerufen werden.

Während der Unschädlichkeitsprüfungen der Poliomyelitisimpfstoffe in Affennierenzellkulturen wurden 16 virusartige Agentien mit cytopathogenen Effekten isoliert (385, 386).

Brown (115) beschreibt eine Gruppe von "Affenviren", die sie als "Riesenzellagentien" anspricht, da sie mehr zur Bildung vielkerniger "Riesenzellen" als zur Schaum- oder Blasenbildung führten. Die Autorin konnte diese Agentien auf Kaninchen-nierenzellkulturen übertragen. In den Kaninchenzellkulturen traten ebenfalls Riesenzellen auf. Einige Autoren konnten drei Stämme von "Schaumviren" aus Affennierenzellkulturen isolieren und auf HeLa-Zellkulturen übertragen, in denen eine passagenweise Weiterzüchtung gelang (509, 668). Haagen und Mitarbeiter (313) fanden in anscheinend normalen Kulturen verschiedener Zellarten (HeLa-Krebszellen, Affennierenzellen, Schweinehaut- und Schweinenierenzellen, Rinderzungen- und Mäusezellen) cytopathogene Effekte, wie sie bisher nur durch als Viren bezeichnete Agentien (Schaumviren, Riesenzellviren) und

einige bekannte Virusarten in vitro erzeugt worden sind.

Bei der Herstellung von Impfstoffen können klinisch gesund erscheinende Impftiere, bzw. Tiere, die zum Anlegen von Zellkulturen dienen, Träger und Ausscheider von für den Menschen apathogenen bzw. fakultativ pathogenen oder in ihrer Wirkung noch unbekannten Viren sein. Neben den klinisch inapparenten Infektionen, deren Zahl immer mehr zunimmt, sind noch die Tiere zu erwähnen, die sich während der Impfstoffgewinnung bzw. bei der Organgewinnung - z.B. bei der Schlachtung - in der Inkubation einer Viruskrankheit befinden.

Majer und Bonin (534, 95) führten eine Vielzahl von Virusarten auf, von denen man glaubt, daß sie für eine Kontamination infrage kommen.

Beim Affen bilden die Adenoviren die zahlenmäßig größte Rolle. Die in den USA von Hull (388) registrierten Stämme werden mit SV, die von Malherbe und Mitarbeitern (536) bei afrikanischen Affen gefundenen mit SA bezeichnet. Hull und Mitarbeiter (387) wiesen onkogene Eigenschaften für einige SV-Typen und das SA 8 nach. Sogenannte "adeno associated viruses" sind im Zusammenhang mit einigen SV-Typen beschrieben worden (727). Enteroviren konnten zum größten Teil aus dem Verdauungstrakt, z.T. auch aus Nierenzellkulturen von Affen (388, 421, 536), Picornaviren aus den Nierenzellkulturen isoliert werden (421).

Über die pathogene Bedeutung der bisher genannten Viren für den Menschen liegen nur wenig gesicherte Erkenntnisse vor.

Das gefährlichste Affenvirus, das Herpes-B-Virus verursacht in Affen inapparente Infektionen oder lokale Veränderungen analog der Herpes simplex-Infektion des Menschen (427). Durch den Kontakt mit den infizierten Tieren oder Zellkul-

turen sind Erkrankungen beim Menschen vorgekommen, die fast alle tödlich verliefen (237).

Das Marburg-Virus wurde 1967 durch die Affenspezies *Cercopithecus aethiops* aus Uganda nach Deutschland eingeschleppt und konnte von Siegert und Mitarbeitern isoliert werden (841, 842).

Dieses Virus verursacht in dieser Tierart subklinische Infektionen und kann in die Nierenzellkulturen übertragen werden. Beim Menschen sind ca. 28 Krankheitsfälle, darunter sieben Todesfälle beobachtet worden (545).

Boulger (100) isolierte das Rabies-Virus aus Gehirn und Speicheldrüse eines Rhesusaffen, der 47 Tage nach Ankunft aus Indien erkrankte.

Andrewes (15) wies auf das Vorkommen von Arboviren bei Affen hin. Der klinische Verlauf der Infektion ist sehr verschieden, oft inapparent.

Für den Menschen sind alle Viren dieser Gruppe pathogen und verursachen z.T. schwere Erkrankungen mit hoher Mortalität (534).

Das Virus der Choriomeningitis wurde aus Affen isoliert. Beim Menschen äußert sich die Infektion als influenzaähnliche Erkrankung, aseptische Meningitis oder Enzephalomyelitis (534).

Die Myxoviren des Affen, zu denen vor allem das SV 5, das menschliche Masernvirus und die sieben Typen des Foamy-Virus gehören, rufen beim Tier langdauernde Infektionen hervor und werden demgemäß häufig aus Zellkulturen isoliert (95).

Majer (534) berichtete, daß Gelbfieber-, Polio- und Adenovirusimpfstoffe mit dem zur Papovavirusgruppe gehörenden Tumovirus SV 40 verunreinigt gewesen seien, ohne daß bei den Impflingen eine höhere Rate von malignen Tumoren beobachtet werden konnte. Das Virus ist jedoch in der Lage, Zellkulturen menschlichen Ursprungs zu transformieren (460, 838), es kann Menschen infizieren, wie Virusausscheidung und Anti-

körperanstiege bewiesen (613). Bei Doppelinfektion mit Adenoviren bildet es zudem onkogene Hybride (768).

Zur Gewinnung von Pocken-Dermovaccinen werden bevorzugt Rinder bzw. Kälber und Schafe herangezogen, die bis zur Beimpfung mit Vaccinia-Virus strengen tierärztlichen Kontrollen unterworfen sind (640).

Durch eine mindestens 14 Tage dauernde Quarantänezeit können bestimmte Virusinfektionen, die zum Zeitpunkt der Einstellung der Tiere zufällig das Inkubationsstadium durchlaufen, erfaßt werden. Für eine Kontamination von Dermovaccinen kommen praktisch nur solche Virusarten als Kontaminanten infrage, die bei Rind und Schaf bevorzugt zu subklinischen und latenten Infektionen führen. Gesund erscheinende Tiere scheiden Erreger über Sekrete und Exkrete aus, die dann über Schmutz- und Schmierinfektionen in das Impffeld gelangen können. Ausschlaggebend ist nun, ob die Viren sich hier vermehren können (592). Jungrinder, die bevorzugt in dieser Altersklasse für die Herstellung von Pocken-Dermovaccinen herangezogen werden, können ECBO-Virusausscheider sein (373).

Mayr (569) prüfte daraufhin von Rindern gewonnene Dermovaccinen auf das Vorhandensein dieser Viren. Er wies nach, daß der Kot von Rindern, in dem ECBO-Viren ausgeschieden wurden, sehr leicht das Impffeld verunreinigte, diese Viren aber, obwohl sie mechanisch auf das Impffeld gelangt waren, sich dort nicht vermehrten. Nach entsprechender Reinigung des Impffeldes ließen sich aus den Vacciniapusteln keine ECBO-Viren isolieren.

Bögel und Böhm (86) isolierten aus dem Nasensekret eines Kalbes ein Agens, das ähnliche Eigenschaften wie das menschliche Coryzavirus aufwies. Der als Sd 1 bezeichnete Rhinovirusstamm ließ sich in Kälbernierenzellkulturen bei 33,5°C

besser vermehren, und der zytopathische Effekt war stärker als bei 37°C. Die gleichen Beobachtungen wurden bei den Schnupfenviren des Menschen gemacht, die auf menschlichen- und Affennierenzellkulturen gezüchtet wurden (896). Das Rhinovirus konnte verhältnismäßig leicht isoliert werden. Der zytopathische Effekt trat schon in der 1. Passage nach 48 bis 72 Stunden auf. Bei künstlich infizierten Kälbern wurden nach 28 Tagen niedrige Serومتiter festgestellt (86).

Ähnliche Erfahrungen machten Hamparian und Mitarbeiter mit den Rhinoviren des Menschen (317).

Aufgrund übereinstimmender Ergebnisse scheinen bei der Rhinovirusinfektion des Rindes ähnliche Verhältnisse vorzuliegen wie bei dem gewöhnlichen Schnupfen (Common cold) des Menschen. Bisher ist ungeklärt, ob der Mensch für das Rhinovirus empfänglich ist.

Aldinger und Straub (10) versuchten zu klären, ob Parainfluenza-3- und Rhinoviren in den Pockenimpfstoff gelangen können. Es war ihnen jedoch nicht möglich, diese beiden Viren aus Rohimpfstoffen zu isolieren.

Einige Autoren (557, 729) berichteten, daß von MKS-infizierten Rindern hergestellter Pockenimpfstoff das Maul- und Klauenseuche-Virus in großen Mengen enthalten kann. Mit dem Vaccinia-Virus wurde das MKS-Virus durch Glyzerin konserviert und blieb im Impfstoff ständig infektiös. Bei Impfstoffchargen von Kalb zu Kalb wurde das MKS-Virus mit dem Vaccinia-Virus laufend weiter verschleppt. Obwohl sich das Virus in Zellkulturen vermehrt und beim Menschen eine aphthöse Erkrankung hervorruft (228), stellt es nach Bonin (95) keine Gefahr für die Impfstoffproduktion dar.

Munz (641) wies auf das Vorkommen von Stomatitis papulosa

bei Impfrindern hin. Zehn Tiere hatten Läsionen der Maulschleimhaut, bei sechs gelang der elektronenmikroskopische Erregernachweis. In den abgenommenen Impfstoffen konnte das Virus jedoch nicht gefunden werden.

Eine tatsächliche Kontamination eines Rinderdermoimpfstoffes mit einem DNS-haltigen Virus beschrieben erstmals Pournaki und Mitarbeiter (695). Die Autoren fanden bei der elektronenmikroskopischen Überprüfung einer Lymphe ein sogenanntes BX-Virus, welches aufgrund seiner morphologischen und biologischen Eigenschaften mit den Pseudopockenviren zu vergleichen ist.

Mayr und Mitarbeiter (592) sind der Auffassung, daß die meisten Virusarten, die bei Rind und Schaf vorkommen können, als Fremdviren ausscheiden, wenn entsprechende Vorsichtsmaßnahmen (Verwendung gesunder Tiere, aseptische und antiseptische Behandlung usw.) eingehalten werden. Nach ihrer Ansicht geht die Gefahr praktisch nur von den als "potentielle" Fremdviren bezeichneten Erregern aus, zu denen insbesondere die Pocken- bzw. Pseudopockenviren, Adeno- und REO-Viren sowie die Papovaviren gerechnet werden. Diese Virusarten können sich in der Haut der Impftiere vermehren bzw. es ist damit zu rechnen, daß sie in Flüssigimpfstoffen aktiv bleiben.

Bei Rindern sind Adenoviren weit verbreitet. Infektionen mit Adenoviren sollen bisher beim Menschen nicht vorgekommen sein (95).

Rosen (763) wies die Pathogenität der REO-Viren für den Menschen nach.

Das bovine Herpesvirus, Typ 1 (Rhinotracheitis) verursacht bei Rindern langdauernde Infektionen und ist in foetalem Gewebe gefunden worden (429).

Seitdem in deutschen Impfanstalten das Schaf zur Impfstoff-

produktion verwendet wird, spielt auch hier das Problem einer Fremdviruskontamination bei Impfstoffen eine große Rolle.

So fanden einige Autoren im Kot gesunder Tiere Erreger, die zur Psittakose-Lymphogranuloma venereum-Gruppe (Schafaborte) gehören (212).

Das Parainfluenza-3-Virus konnte aus dem Nasensekret isoliert werden (379).

Analog zum Rind sind auch beim Schaf Infektionen mit einem Virus der Pseudogruppe, dem Erreger des Ecthyma contagiosum (Orf) weit verbreitet. Hinzu kommt, daß immer häufiger Orf-Infektionen beim Menschen bekannt werden (505, 517, 598).

Munz und Mitarbeitern (642) war es möglich, eine Mischinfektion mit Schafpocken- und Vaccinia-, bzw. Orf- und Vaccinia-Virus auf Schafen zu erzeugen. Das gleichzeitige Bestehen beider Effloreszenzen wurde erreicht, wenn 4-6 Tage nach einer intravenösen bzw. subkutanen Applikation von Schafpockenvirus das Vaccinia-Virus kutan, oder wenn das Orf-Virus und Vaccinia-Virus gleichzeitig bzw. 1-2 Tage verschoben, ebenfalls verimpft wurden. Die Spezifität des Schafpocken-Exanthems wurde virologisch bestätigt, es gelang aber nicht, Schafpockenvirus aus Pockendermoimpfstoff nach einer Schafpocken- und Vaccinia-Virus-Mischinfektion zu isolieren. Dagegen konnten sowohl aus Orf-Virus-Veränderungen als auch aus einem nach einer Mischinfektion mit Vaccinia-Virus entstandenen Bläschen die Erreger elektronenmikroskopisch dargestellt werden. Die Autoren halten es für unwahrscheinlich, daß es in der Praxis zu einer Verunreinigung der Dermolymphe von Schafen mit Schafpockenvirus kommen kann, da an Schafpocken erkrankte Impftiere rechtzeitig erkannt werden können, und da beide Pockenexantheme sich deutlich voneinander unterscheiden.

Mayr und Mitarbeiter (592) überprüften neben Pockendermo-vaccinen noch folgende Pockenmaterialien auf eine Fremdviruskontamination:

1. in primären Zellkulturen aus Lammnieren gezüchtetes Schafpockenvirus,
2. in primären Zellkulturen aus Kälbernieren (5 Passagen) und aus embryonalen Kälbermuskelszellen (21 Passagen) gezüchtetes Lumpy skin disease-Virus, Typ Neethling,
3. Pustelmaterial von Schafen, die an einer Orf-Virusinfektion erkrankt waren, nachdem sie kurz zuvor per Flächenimpfung mit Vacciniavirus angeimpft wurden, und
4. Pockendermovaccine von Schafen, die klinisch an einer Pustulardermatitis-Infektion erkrankt waren.

Über die biologischen Nachweisverfahren wurde bei den vier untersuchten Materialien kein Anhaltspunkt für eine Kontamination mit anderen Virusarten gefunden.

Die elektronenoptische Untersuchung führte dagegen zu folgenden Ergebnissen: die zwei in Zellkulturen passierten Pockenvirusstämme, das Schafpockenvirus und das Lumpy skin disease-Virus enthielten neben den spezifischen Tierpockenviren fremde Partikel mit Viruscharakter. Sie lagen in relativ hoher Konzentration vor und zeigten einen kubischen Aufbau mit einer geringen Kapsomerenzahl sowie eine Größe von 35 nm. Morphologisch unterschieden sich die in Schafpockenvirus-Suspensionen dargestellten Partikel nicht von denen, die in den Anreicherungen des Lumpy skin disease-Virus gefunden wurden.

Zur Kritik dieser Befunde bemerkten Mayr und Mitarbeiter (592), daß die unter 1. und 2. erwähnten Materialien in zwei über Kilometer getrennten Laboreinheiten im zeitlichen Abstand von mehreren Monaten gewonnen worden waren, und die Aufdeckung der Kontaminationen zufällig geschah.

In den Hautveränderungen der an Orf erkrankten Schafe (3.), an denen gleichzeitig durch Flächenimpfung eine Vacciniainfektion zwecks Impfstoffgewinnung vorgenommen worden war, gelang regelmäßig die elektronenoptische Darstellung der Orf-Partikel direkt aus den Effloreszenzen des Maulbereiches. Interessant war

hier der Befund bei einem Tier, wo neben den sehr zahlreichen Orf-Partikeln zweimal Vaccinia-Partikel identifiziert werden konnten. Mayr und Mitarbeiter erklärten diesen Befund damit, daß das Vaccinia-Virus in die Orf-Effloreszenzen einwandern und sie kontaminieren kann.

Das Problem der Fremdviren läßt sich bei Kleintieren durch Einrichtung spezieller Tierzuchten leichter umgehen als bei Affen, Rindern und Schafen.

In seiner 1970 veröffentlichten Publikation bringt Bonin (95) auch eine Übersicht der bei Kleintieren vorkommenden Viren, die eventuell eine Kontamination in Impfstoffen hervorrufen können.

Mit dem ECHO-Virus 6, dem REO-Virus 1 und dem Mumpsvirus kommen bei Hunden mitunter echte menschliche Viren vor. Unklar ist, ob das Parainfluenza-Virus der Hunde den Menschen infizieren kann. Hoekenga und Mitarbeiter (372) weisen dies für das Staupevirus nach. Das Adenovirus, das die Hepatitis contagiosa canis hervorruft, kann speziell im Nierengewebe lange Zeit persistieren (691). Von den Herpesviren ist das Pseudorabies-Virus menschenpathogen (95). Neben dem Tollwutvirus, das eine hohe Menschenpathogenität besitzt (817), können Hunde mitunter noch zwei echte Tumurviren, das Mastzellenleukämievirus (522) und das Hundepapillom-Virus (405) beherbergen.

Bei Kaninchen verursachen die Pockenviren kurzdauernde, schwere Erkrankungen (760). Es ist daher kaum wahrscheinlich, daß sie die Zellkulturen spontan infizieren können (95). Nach Rosen (762) ist gelegentlich mit einer Infektion von Zellkulturen mit REO-Viren zu rechnen. Bei dem Shope'schen Papillomvirus handelt es sich um ein echtes Tumovirus, das primär die Epidermiszellen besiedelt. Werden aber Papillomzellen in innere Organe verschleppt, siedeln sie sich dort an und wachsen weiter (760).

Über spontane Kontaminationen von Zellkulturen aus anderen Nagetieren wie Meerschweinchen, Hamster, Ratten und Mäusen ist nur sehr wenig bekannt.

In diesem Zusammenhang muß die lymphozytäre Choriomeningitis (LCM) des Menschen erwähnt werden. Hausmäuse und Goldhamster sind vermutlich die wichtigsten Infektionsquellen. Über Art und Weise, wie eine natürliche Übertragung des LCM-Virus auf den Menschen zustandekommt, liegen noch keine näheren Erkenntnisse vor. LCM-Infektionen sind bei Mäusen nur schwer zu erfassen, weil sie - abgesehen von kurzfristiger Erkrankung bei der erwachsenen Maus - kaum zu klinisch sichtbaren Symptomen führen. Gefährlich sind infizierte Mäusepopulationen deshalb, weil von ihnen ständig LCM-Virus ausgeschieden wird.

Bei der Maus sind zwei Arten von Ausscheidern zu unterscheiden: 1. immunologisch tolerante Tiere und 2. erwachsene Mäuse, die eine LCM-Infektion überstanden haben und bei denen es trotz Antikörperbildung zur Viruspersistenz kommt (597). Daher muß angenommen werden, daß durch die Maus als Spender-tier bei der Impfproduktion das LCM-Virus in die Vaccinen gelangen kann.

In Tunis kam es anlässlich einer Vaccinierung gegen Gelbfieber mit Mäuseimpfstoff zur Übertragung der lymphozytären Choriomeningitis auf den Menschen (498).

Bei Lebendimpfstoffen, die aus dem Brutei oder von Hühnerembryonen gewonnen werden, ist eine Fremdvirusverunreinigung mit all den Erregern möglich, die beim Huhn transovariell übertragen werden. Neben Salmonellen und Erregern aus dem PPL0-Formkreis können in Hühnereiern vor allem verschiedene Geflügelviren enthalten sein. Die wichtigsten sind die Leukoseviren, das Newcastle-Virus, das Virus der infektiösen Hühnerbronchitis, das Virus der atypischen Geflügelpest, das Psittakose-Ornithose-Virus und das Virus der ansteckenden Kükenencephalomyelitis (557).

Fontaine und Mitarbeiter (257) stellten das Newcastle disease-Virus in embryonalen Zellkulturen fest; Zargar und Mitarbeiter (950) berichteten über die Verunreinigung einer kommerziellen Vaccine mit diesem Virus. Nach Ingalls und Mitarbeitern ist das Virus menschenpathogen (392).

Die größten Probleme stellen die Viren der Leukosegruppe. Sie vermehren sich zwar offensichtlich nicht im Menschen, da es sich aber um tumorerzeugende Viren handelt, sollten sie möglichst schnell aus allen Brutei- bzw. Geflügelzellkulturimpfstoffen eliminiert werden (95).

Aus embryonierten Hühnereiern wurde ein Parainfluenza-2-Virus isoliert (225, 913).

Über das Vorkommen von CEL0-Viren in Gewebekulturen berichteten einige Autoren (946). Fabricant und Mitarbeiter (236) konnten das Virus der infektiösen Bronchitis noch 43 Tage nach Infektion der Legehennen in deren Eiern nachweisen. Ebenso ist das Bursitis-Virus in Eiern (162), nicht aber in Zellkulturen (526) gefunden worden, während sich das Arthritis-Virus in beiden Systemen vermehrt (876).

Bonin (95) berichtet von drei Viren, die in Entenembryonen auftreten können. So kann dieses Züchtungssystem mit dem für den Menschen gefährlichen Virus der östlichen Pferdeencephalitis verunreinigt sein. Das Entenhepatitis-Virus findet sich dagegen in zahlreichen Geweben und persistiert dort lange, so daß eine Verunreinigung von Zellkulturen und Impfstoffen wahrscheinlich ist. Die Frage, ob das Entenpestvirus in Zellkulturen auftreten kann, ist bisher noch nicht geklärt worden.

4.4.3 Technisch bedingte Mängel

4.4.3.1 Stress durch die Mechanik des Impfaktes

Da im Sinne Selye's (837) jede Belastung des Körpers mit einer unspezifischen Reaktion beantwortet wird, kann die "Mechanik des Impfaktes" zum Stressproblem werden. Untersucht man die Ursache der Impfschäden, die durch technisch bedingte Mängel beim Impfakt entstehen, so müssen die drei Systeme "Impfling", "Impfstoff", "Umwelt" sowie die Applikationsart in diesen Kreis einbezogen werden.

Gesunden Impflingen können alle staatlich geprüften Impfstoffe ohne Bedenken einverleibt werden. Probleme gibt es praktisch nur bei geschwächten Impflingen, abwehrschwachen Menschen und Tieren, trächtigen bzw. schwangeren Impflingen, kreislaufgeschädigten Patienten und bei Impflingen mit einer besonderen Disposition z.B. für Allergien und Störungen im Zentralnervensystem. Die größten Unsicherheitsmomente bietet jedoch der Impfling, der sich im Stadium einer klinisch inapparenten Infektion befindet, bei ihm können durch unspezifische Stress-Situationen beim Impfakt subklinische Infektionen aktiviert werden.

Die verschiedenen Möglichkeiten von Impfschäden nach Schutzimpfungen, die überwiegend technisch bedingt sind, werden in der Abbildung 8 aufgeführt.

Beim Impfakt werden i.d.R. die Impfstoffe parenteral verabreicht. Hierbei kann es durch die Mechanik des Impfaktes beim Menschen zu Angstzuständen und beim Tier zu Abwehrreaktionen kommen, die Schäden zur Folge haben; beim Tier z.B. Knochenbrüche usw. (584).

Um diese technisch bedingten Mängel zu umgehen und vor allen Dingen bei Massenimpfungen besser steril arbeiten zu können, sind verschiedene Injektoren, z.B. Hypospray-Jet-Injektoren (916) entwickelt worden, mit denen der Impfstoff durch Druck über entsprechende Düsenköpfe, passend für intrakutane, subku-

Abbildung 8: Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten von Impfschäden nach einer Schutzimpfung, die überwiegend technisch bedingt sind

Gruppe	Folgen
1. Streß durch die Mechanik des Impfaktes (Aufregung, negative Resistenzphase usw.)	1. Aktivierung subklinischer Infektionen 2. Erniedrigung der allgemeinen Resistenz 3. Erhöhung der Disposition 4. Kurzfristiger Leistungsrückgang 5. Mechanische Schäden wie z. B. Beinbruch usw.
2. Homologe oder heterologe Provokation während einer Inkubationszeit	Akutes Auftreten von Infektionskrankheiten im Anschluß an die Impfung
3. Mechanische Verschleppung von Krankheitserregern durch den Impfakt. (Kein Kanülenwechsel, schlechte Sterilisation usw.)	1. Lokal: Gleichzeitiges Auftreten von örtlichen Infektionsprozessen an der Impfstelle. (Abszesse, Tetanus, usw.) 2. Allgemein: Gleichzeitiges Auftreten von Allgemein-Infektionskrankheiten bei einer Mehrzahl von Impfungen (z.B. Pararäusbrand usw.)

Mayr, A., 1974

tane und intramuskuläre Impfungen, schmerzfrei appliziert wird.

Injektionsimpfungen mit inaktivierten Keimen können in weit höherem Maße als per os-Impfungen zu spezifischen und unspezifischen Provokationen (713, 714, 715, 718) führen, die unter 4.4.3.2 besprochen werden.

Mit "Provokation" wird ein komplexer, stressartiger Vorgang beschrieben, der durch die plötzliche Antigenbelastung des Organismus verursacht wird. Fraglos handelt es sich hierbei um ein Mehrfaktorenproblem, bei dem unspezifische Resistenzschwankungen, hormonelle Fehlsteuerungen, in vivo stattfindende Antigen-Antikörperreaktionen und noch unbekannte Faktoren eine Rolle spielen (713).

Einen nicht unwichtigen Faktor bei der Provokation stellt die "negative Phase" dar. Nach Raettig versteht man darunter eine mit serologischer oder hämatologischer Methodik nachweisbare kurzfristige Verminderung von spezifischen oder unspezifischen Antikörpern oder von Blutelementen nach einer aktiven Immunisierung bei Mensch und Tier (713, 721).

Trifft ein plötzlicher Antigenreiz den Körper zum erstenmal, so kann eine spezifische negative Phase nicht auftreten, weil i.d.R. noch keine Antikörper vorhanden sind. Bei der ersten Schutzimpfung zeigen nur die reaktiven Serumsstanzen (Bactericidine, Opsonine, Properdin) eine negative Phase, die die Resistenz der Impflinge herabsetzen und zur Provokation einer Infektion führen kann. Diese Provokationsschädigung muß nicht regelmäßig auftreten, da die Promunität als unspezifischer Schnellschutz entgegenwirkt und die unspezifische negative Phase kompensiert (721).

Nach einer Wiederholungsimpfung oder nach einer Erstimpfung bei vorhandenen, natürlich entstandenen Antikörpern (z.B. Influenza) kommt es i.d.R. zu einer spezifischen negativen Phase, die nach experimentellen Befunden die Empfänglichkeit nicht beeinflußt (721). Sie kann aber in speziellen Fällen schaden, wenn dem Antikörpergehalt im strömenden Blut etwa bei dem Ab-

fangen einer Viraemie nach Schutzimpfung mit vermehrungsfähigen Erregern eine besondere Aufgabe zufällt. Die spezifische negative Phase wird i.d.R. durch die anamnestiche Serumreaktion kompensiert.

Die Stärke der spezifischen und unspezifischen negativen Phase ist von der Dosis und dem unerwartet schnellen Wirksamwerden des parenteral zugeführten Antigens abhängig (721). Beide Formen der negativen Phase können durch geringere Dosierung, durch zeitliche Verteilung und durch enterale Anwendung der Antigengabe vermieden werden (721, 724).

Während bei Injektionsimpfungen die Gefahr von Verletzungen bei Tieren sehr groß ist, sind diese bei einer oralen Immunisierung praktisch auszuschließen. Des weiteren können Oralimpfstoffe von frühester Jugend an in regelmäßigen Abständen über Futter oder Trinkwasser gegeben werden, da sie vollkommen unschädlich sind. Manche Impfstoffe sind zudem per os verträglicher als subkutan. Dies gilt vor allem für Impfstoffe aus inaktivierten Darmbakterien (718). Die Endotoxine in diesen Impfstoffen führen bei subkutaner Injektion zu lokalen (Entzündung, Abszedierung) wie allgemeinen Reaktionen (Abgeschlagenheit, Temperatur, Leukopenie, Milzschwellung). Bei Verabreichung per os bleiben derartige Reaktionen aus.

Bei einer Aerosolimmunisierung von Tieren auf engem Raum kann es zu schweren gegenseitigen Verletzungen kommen. Das Impfaerosol muß über eine bestimmte Zeit kontinuierlich eingeatmet werden. Die hierfür notwendigen Zeitspannen sind für Praxisverhältnisse zu lang. Bei Behandlungen zwischen 60 bis 120 Minuten entsteht bei Tieren starke Unruhe. Beim Menschen können sie zu schweren Psychosen führen, die mit Platzangst, Hysterie und Panik einhergehen.

4.4.3.2 Homologe und heterologe Provokationen

Vor oft unüberwindliche Aufgaben ist der Arzt und Tierarzt gestellt, wenn er in Epidemiegebieten die subklinisch und latent infizierten Personen und Tiere erkennen und von einer Injektionsimpfung zurückstellen soll, und hierzu ist er dringend verpflichtet, denn dieser Kreis ist von spezifischen und unspezifischen Provokationen ihrer Infektion bedroht.

Bei einer homologen Provokation wird eine Infektionskrankheit durch Verimpfung des spezifischen homologen Antigens hervorgerufen (713), eine heterologe Provokation wird durch unspezifisches Antigen ausgelöst (714).

Bei Massenimpfungen in Epidemiegebieten sind die spezifischen Provokationen besonders häufig, weil sich viele Personen und Tiere im Stadium der Inkubation befinden.

Da bei allen Impfungen mit Lebendimpfstoffen künstlich eine subklinische, leichte Infektion gesetzt wird, darf vier Wochen nach diesen Impfungen keine Injektionsimpfung mit inaktivierten Darmbakterien durchgeführt werden. Länger muß noch abgewartet werden, wenn die Impfreaktion der Lebendimpfung nach vier Wochen noch nicht abgeklungen ist; dies kommt vor allem für den Primärherd der BCG-Impfung infrage (361).

Zum anderen kann durch eine Impfung mit vermehrungsfähigen Mikroorganismen infolge von Interferenzvorgängen bereits nach Stunden eine Infektion mit Krankheitserregern verhindert und damit akut die Morbidität gesenkt werden (480, 726).

Raettig (723, 724) konnte sowohl an dem Modell der bakteriellen Infektion der Maus als auch am Modell der Virusinfektion die provozierende Wirkung einer aktiven Schutzimpfung durch Injektion spezifischer und unspezifischer Antigene während der Inkubationszeit nachweisen.

Aufgrund zahlreicher Tierexperimente und durch epidemiologische Erfahrungen (710, 711, 712) können vier Merkmale einer

Provokationsepidemie abgeleitet werden (726):

Trifft den infizierten Organismus die zusätzliche Belastung einer Injektionsimpfung, so kann erstens die Inkubationszeit verkürzt oder die Latenz unterbrochen werden; die dadurch entstehende Häufung von Erkrankungen kurz nach der Impfung wird im angelsächsischen Schrifttum als "bunching effect" bezeichnet.

Zweitens wird durch die Verkürzung der Inkubationszeit und die Zunahme der Krankheitsausbrüche nach der Injektionsimpfung die Epidemiekurve geprägt; ihr Gipfel liegt höher und früher als ohne Impfung.

Drittens verlaufen die provozierten Erkrankungen schwerer als üblich; die Letalität, die Komplikationsrate und die Dauer der Erkrankung liegen höher als bei Nichtgeimpften.

Viertens kann bei einigen Infektionskrankheiten eine lokalisierende Wirkung der Inkubationsimpfung auftreten, so z.B. bei der Poliomyelitis.

Homologe und heterologe Provokationen können sowohl durch Tot- als auch durch Lebendimpfstoffe hervorgerufen werden (726).

Schon sehr alt sind beispielsweise kasuistische Berichte über die Auslösung von Malaria rezidiven durch Typhusimpfung. Aktivierungen von ruhenden Lungentuberkulosen wurden oft bekannt. Deshalb gilt es als Regel, daß Rekruten die Tbc-Diagnostik durchlaufen haben müssen, bevor sie den Typhus-Paratyphus-Injektionsimpfstoff erhalten dürfen.

Beweise für die provozierende Wirkung der subkutanen Injektionsimpfungen mit inaktivierten Typhus- und Paratyphusbakterien konnten während der großen Typhusepidemie 1945/1946 in Mecklenburg und Vorpommern angeführt werden (711).

Seit Jahrzehnten weiß man, daß eine klinisch manifeste Poliomyelitis durch Traumen, Tonsillektomien, Impfungen, Infektionen und andere Stress-Situationen ausgelöst werden kann, so daß sich diese Infektionskrankheit zur Prüfung der Provokation besonders anbot (726).

In Chicago traten 1956 etwa 1400 Poliomyelitiserkrankungen nach parenteraler Injektion von inaktiviertem Poliomyelitisvirus nach Salk auf (716). An dem vorliegenden Material aus der Typhus- und Poliomyelitisepidemiologie konnte die Provokationswirkung der parenteralen Inkubationsimpfung an allen Kriterien: der Häufung der Erkrankungen kurz nach der Impfung ("bunching effect"), der Erhöhung und Linksverschiebung der Epidemiekurve (Provokationsepidemie), der Erhöhung der Letalität und Komplikationsrate sowie der Lokalisierungseffekt speziell nach der Salk-Impfung, nachgewiesen werden (726).

Die trivalente Poliomyelitisimpfung nach Cox ist ein besonders geeignetes Beispiel für eine spezifische Provokationsepidemie.

Im Jahre 1960 waren in West-Berlin nachweislich vor der Impfkaktion Poliomyelitis-Wildviren in der Bevölkerung stark verbreitet, so daß eine wichtige Voraussetzung für homologe Provokationsfälle erfüllt war. Die Erkrankungen traten auffällig zu einer Jahreszeit auf, die sonst poliomyelitisfrei war. Die Fälle häuften sich nicht wie bei der homologen Injektionsimpfung mit inaktivierten Mikroorganismen kurz nach der Impfung, sondern zwischen dem 7. und 15. Tag post vaccinationem (719).

Die Isolierung von Wildstämmen des Typs 1 bei einigen Erkrankungen zeigte, daß durch die Impfung latente Infektionen spezifisch provoziert wurden. Die häufige Isolierung des Impfstammes Typ 3 bei Geimpften und Erkrankten wies daraufhin, daß dieser Typ nicht genügend attenuiert und für einige Erkrankungen verantwortlich zu machen war. Weiterhin sind durch die Impfung andere Viruserkrankungen unspezifisch provoziert worden, wie z.B. Meningitis serosa, Encephalitis und Facialisparesie (726).

Die Pockenschutzimpfung hat in den letzten Jahren besonders nach dem Pockenausbruch im Meschede 1970 sachliche Kritik und unsachliche Gegnerschaft gefunden.

Die Impfgegner behaupten einmal, die Impfung sei immunbiologisch

wertlos, und zum anderen würde sie Pockenerkrankungen sogar provozieren (120, 121). Die Impfgegner meinen damit, daß vorwiegend Geimpfte erkranken, Ungeimpfte dagegen selten, und daß im weiteren eine Inkubationsimpfung unweigerlich zum Tode führe.

Viele Untersuchungen nach Pockenepidemien haben immer wieder den Wert der Pockenschutzimpfung bestätigt und ihre Dynamik aufgezeigt (894). Nach Richter (745) erkrankten Ungeimpfte so gut wie immer, wenn sie mit Pockenkranken Kontakt hatten. Während der drei Pockenepidemien in Nordrhein-Westfalen in den Jahren 1961/1962/1970 erwies sich der hohe Wert und die Gefährlosigkeit der Inkubationsimpfung (692, 746).

Über heterologe Provokationen ist im humanmedizinischen Schrifttum kaum berichtet worden. Poliomyelitiserkrankungen traten nach Kombinationsimpfungen gegen Diphtherie und Keuchhusten auf. Raettig stellte fest, daß eine heterologe Impfung nicht zu einer sofortigen Häufung der Erkrankungen führt, wie er sie nach homologen Impfungen sah, sondern eine charakteristische Inkubationszeit bis zum Gipfel der Verlaufskurve eingehalten wurde. Er folgert daraus, daß bei der heterologen Impfung ein infektiöses Agens in den Körper gebracht oder ein pathologisches Geschehen in Gang gesetzt wird, das erst nach einer bestimmten Verlaufszeit zur manifesten Erkrankung führt (726).

Aus dem tierärztlichen Praxisbereich werden gelegentlich Fälle homologer und heterologer Provokationen nach Schutzimpfungen nur mündlich bekannt, die im internationalen Schrifttum nie ihren Niederschlag gefunden haben.

Spezifische und unspezifische Provokationen können durch aktive Immunisierung mit Geflügelpockenimpfstoffen auf der Basis schwachvirulenter Hühnerpockenstämmen (H-Virus) und auf der Basis eines Taubenpockenvirus (T-Virus) ausgelöst

werden (563). Die Impfung kann als "Stress" wirken und dadurch latente Infektionen oder verborgene Krankheiten aktivieren. Fällt sie zufällig in die Inkubation der homologen oder einer anderen Infektionskrankheit, dann kommt es sehr oft zu einer Provokation, die dann ihrerseits zur Aktivierung und zum Ausbruch der betreffenden Infektionskrankheit führt.

Die Gefährdung nach Impfung mit H-Stämmen ist hierbei anders zu beurteilen, als nach Impfung mit T-Stämmen. Die Gründe liegen in der unterschiedlichen Pathogenese nach Vaccinierung mit homologen H- oder heterologen T-Stämmen (563).

Nach einer Impfung mit H-Stämmen läuft die pathogenetische Ereigniskette in der Regel bis zu den primär affinen Organen. Dort vermehrt sich das Virus in einer zweiten Stufe und stimuliert die Immunitätssysteme. Ist der Impfling gesund, entsteht keine Krankheit; belastet die Impfung den Impfling, so kann sie als Provokation wirken, wenn sich der Impfling z.Zt. der Impfung schon mit anderen Infektionserregern auseinandersetzen muß. In diesen Fällen entsteht zwar keine generalisierte Impferkrankung, dafür aber eine Aktivierung anderer, stummer, latenter oder in der Inkubation stehender Erkrankungen (563).

Die Gefährdung nach einer Pockenschutzimpfung mit Taubenpockenstämmen ist nicht so groß. Das für das Huhn heterologe Taubenpockenvirus ist nicht in der Lage, eine generalisierende Pockenerkrankung beim Huhn zu erzeugen (556, 563). Bei der Impfung entstehen lokale Impfpocken, die als "Impfkrankheit" gewertet werden müssen. In ungünstigen Fällen kann diese milde Impfkrankheit als "Stress" wirken und latente und stumme Infektionen aktivieren und provozieren.

Da Impfungen mit T-Stämmen auch als Notimpfungen durchgeführt werden, gewinnt dabei die spezifische Provokation besondere Bedeutung (563).

Aktivierungen chronischer Schweinepest sind nach Impfung mit

der Kristallviolett-Vaccine bekannt geworden, wobei nicht auszuschließen war, daß die Impfung gerade während der Inkubationszeit der Schweinepest erfolgte. Diese Fälle einer spezifischen Provokation dürften insofern nicht als nachteilig beurteilt werden, als durch die Impfung die chronisch und atypisch verlaufende Schweinepest überhaupt erst erkannt werden konnte (677, 752).

Bei einer Rinderherde, die mit einer bivalenten Vaccine gegen die bovine Virusdiarrhoe und Rhinotracheitis geimpft worden war, traten bei einigen Tieren innerhalb einer Woche post vaccinationem klinische Symptome der Virusdiarrhoe auf. Da als Ursache der Erkrankung der Impfstoff nach Prüfung nicht verantwortlich gemacht werden konnte, folgern die Autoren (606), daß zum Zeitpunkt der Impfung eine subklinische Form der Virusdiarrhoe in der Herde vorgelegen haben muß, die durch die Impfung provoziert wurde.

4.4.3.3 Mechanische Verschleppung von Krankheitserregern durch den Impfakt

Obwohl es sich bei der Injektion um einen kleinen ärztlichen Eingriff handelt, kann es dabei gelegentlich zu Komplikationen kommen (12).

Koller (450) untersuchte die Beziehungen zwischen Mechanik der Injektion und Verunreinigung des Stichkanals, um Klarheit über die Zusammenhänge zwischen der Injektion und deren Komplikationen zu finden.

Praktisch können bei jeder Injektion von der Haut aus Bakterien in das Gewebe eindringen. Versuche haben gezeigt, daß mit jedem perkutanen Einstich einer Hohlnadel eine bestimmte Menge von Verunreinigungen in das subkutane Bindegewebe verschleppt werden (912, 926).

Gegen das Rasieren und Scheren der Haut sind wichtige Gesichtspunkte vorgebracht worden. Durch ausgedehnte Versuche an Schlachtpferden ließ sich feststellen, daß durch die Entfernung der Haare das Ausstanzen von Hautteilen durch die Kanüle begünstigt wird. Außerdem wird die Haut am wenigsten ausgestanzt, wenn sie nicht geschoren wurde. Nach der Rasur waren die Loslösungen von Hautteilen nicht so zahlreich wie bei geschorener Haut. Was die Form anbetraf, erfolgten am meisten Auslochungen mit Kanülen von Zylinder- und Meißelform; der kleinste Prozentsatz von Ausstanzungen wurde mit lanzettförmigen Kanülen erreicht (912).

Als wichtigste Maßnahmen der Verhütung einer mechanischen Verschleppung von Krankheitserregern haben die Desinfektion und Sterilisation der Kanülen und Spritzen zu gelten. Dobberstein (185) hat mit Nachdruck auf die strafrechtlichen Folgen einer Seuchenverschleppung durch die Impfnadel hingewiesen. Andere Autoren (901) bewiesen, daß die Verhinderung einer Erregerverschleppung beim Impfen durch den Nadelwechsel nicht gewährleistet ist. Beim Abschrauben der Nadel gelangen durch einen Sog Keime von der Nadelspitze bis zur Absetzstelle und werden so beim nächsten Impfstich einem anderen Tier injiziert. Sittner (845) ließ sich im Gewindeteil der Bühnerspritze eine etwa 1,2 mm weite Bohrung anbringen, so daß der Sog vermieden werden konnte.

Die von Koller (450) durchgeführten Befragungen in der Schweiz ergaben, daß zwei Drittel der Tierärzte bei Rauschbrandimpfungen von einer Hautdesinfektion absieht, und nur ein Drittel der Kollegen bei MKS-Schutzimpfungen desinfiziert.

Beim Pferd ist die Zahl der Injektionsschäden am größten, daher müssen hier die Desinfektions- und Sterilisationsmaßnahmen am gründlichsten erfolgen (450).

Wichtig im Zusammenhang mit den Injektionsschäden ist auch die verschiedene Gewebsempfindlichkeit. Es zeigt sich, daß Schäden am zahlreichsten bei subkutanen, weniger bei intramuskulären und am seltensten bei intravenösen Injektionen vorkommen. So werden im subkutanen und paravenösen Gewebe die weitaus meisten Komplikationen wie Phlegmonen, Abszesse, Gasbrand und Tetanus gesehen (450).

Traumatisch geschädigte Gewebsbezirke sind immer ein locus minoris resistentiae, sie können also Keimen exogener und endogener Herkunft Entwicklungsmöglichkeiten bieten. Nach einigen Autoren (246, 930) sind Haut und Haare Träger von Bakteriensporen (Tetanus, Malignes Oedem). Wegen des ubiquitären Vorkommens der Anaerobier sind Rauschbrand-, Pararauschbrand-, Tetanusinfektionen in der Tiermedizin am gefürchtetsten (263, 390, 785). Entsprechend den Eigentümlichkeiten der Anaerobier, sich nur bei Sauerstoffabschluß oder Sauerstoffmangel zu entwickeln und zu vermehren, kommen für die Infektion in der Hauptsache nicht oberflächliche und offene Wunden mit Luftzutritt infrage, sondern tiefe, mit enger Eingangsöffnung.

Neben dieser exogenen Infektion besteht auch die endogene Infektionsmöglichkeit, d.h. daß auf dem Blutweg Bakterien an den Ort der Injektion gelangen, dort gute Entwicklungsmöglichkeiten vorfinden und eine klinisch manifeste Infektion auslösen (450). Es gibt Anhaltspunkte, daß im Puerperium des Rindes Pararauschbrandbazillen im Blut zirkulieren können. Dasselbe ist von den akuten Magendarmerkrankungen des Pferdes zu sagen, wobei nach Koller (450) 30% der Injektionsgasbrandfälle beim Pferd mit Koliksymptomen in Zusammenhang standen.

Die größte Gefahr einer Erregerverschleppung geht jedoch von einer nicht einwandfreien Sterilisation des Impfbesteckes, einer Kontamination des Impfstoffes mit Fremdkeimen oder

einer unsachgemäßen Aufbewahrung des Impfstoffes aus.

Die subkutane Injektion beim Pferd kann infolge Unterlassung des Auskochens der Spritze, besonders aber der Impfnadel zur Verbreitung der infektiösen Anämie führen (930).

Der absolute Alkohol wirkt nicht bakterizid. Erst ein gewisser Anteil Wasser ermöglicht eine Keimtötung. In konzentrierter Form verhindert er lediglich das Wachstum von Mikroorganismen (915).

Sobernheim (846) bewies, daß der Handelsalkohol so gut wie regelmäßig mit Sporen von Erdbakterien verunreinigt ist.

Bei den Impfungen gegen den Rotlauf der Schweine sind in den letzten Jahren Erfahrungen gesammelt worden, die die peinlich genaue Innehaltung der Vorschriften über die Sterilisierung der Instrumente und eine vorschriftsmäßige Impftechnik augenscheinlich machen.

In den zwanziger Jahren wurde über explosionsartige Schweinepestausbürche nach Rotlaufschutzimpfungen berichtet (653, 819). In den Beständen erkrankten zunäcst nur die geimpften Tiere, während ungeimpfte gesund blieben.

Nussbag (653) konnte durch Versuche beweisen, daß die Schweinepest durch fehlerhafte subkutane Injektion hervorgerufen worden war. Dobberstein (185) betont ausdrücklich, daß nur dann, wenn in den beimpften Beständen die Schweinepest innerhalb einer "kritischen Zeit" von 3 bis 9 Tagen nach der Impfung nachweislich ausgebrochen ist, sie mit großer Wahrscheinlichkeit mit der Impfung ursächlich in Verbindung gebracht werden kann. Pehl und Schulze (680) versuchten zu klären, ob unter dem Einfluß der Vaccine eine verlängerte Inkubationszeit auftritt, so daß auch eine nach dem 9. Tag festgestellte Schweinepest der Impfung zur Last gelegt werden kann. Sie stellten fest, daß das An-

gehen der Infektion und die Inkubationszeit unabhängig von der Vaccineapplikation waren. Die Autoren weisen aufgrund ihrer Versuche auf die Bedeutung des Kanülenwechsels hin. Wenn auch eine Übertragung trotz Kanülenwechsels nur dann erzielt wurde, wenn unmittelbar zuvor ein akut krankes Tier geimpft worden war, so muß jedoch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bei Massenimpfungen ein sich in der Inkubation befindliches Tier miterfaßt wird und einen explosionsartigen Seuchenausbruch hervorrufen kann.

Verheerende Folgen hatte die Übertragung der infektiösen Anämie durch einen Borna-Impfstoff im Jahre 1937. Dieser Impfstoff wurde aus Gehirnen von spontan kranken Borna-Pferden aus der Praxis gewonnen, unter denen sich unerkannte Anämieträger befanden. Zwecks Tilgung dieser Impfanämie mußten ca. 3000 geimpfte Tiere, soweit sie nicht spontan dieser Seuche erlegen waren, auf veterinärpolizeiliche Anordnung getötet und aus der Staatskasse voll entschädigt werden (260).

Aus der Humanmedizin sind schwere Injektionszwischenfälle durch bakterielle Verunreinigungen der Transfusions- oder Injektionslösungen bekannt geworden (417).

In zunehmendem Maße an Bedeutung hat in den letzten Jahren die Übertragung der Serumhepatitis gewonnen. Für die Entstehung dieser Viruserkrankung kennt man heute hauptsächlich zwei Ursachen (758):

1. Die Übertragung von Blut und Blutderivaten (Transfusionshepatitis),
2. die Verwendung ungenügend sterilisierter, mit erregerhaltigem Blut infizierter Instrumente bei parenteralen Eingriffen.

Auch nach Ansicht amerikanischer Autoren kommt als Übertragungsmöglichkeit für die Serumhepatitis heute in erster Linie die zunehmende Anwendung von Blut- und Plasmakonserven, sowie von Rekonvaleszentenserum und Impfstoffen, denen menschliches Blut zugefügt wurde, in Betracht (862).

Im älteren Schrifttum wurden Fälle von Hepatitiden nach Vaccination beschrieben; so beobachtete 1885 Lürmann (524) bei Werftarbeitern Gelbsucht nach Pockenschutzimpfung. Diesen Impfstoffen wurde damals oft menschliches Serum zugefügt.

In der Zeit zwischen beiden Weltkriegen ist die Aufmerksamkeit auf den sog. "Salvarsan-Ikterus" gelenkt worden, der als Folge antiluetischer Behandlung gehäuft aufzutreten pflegte und eine Serumhepatitis darstellte (329).

Die Häufigkeit der Hepatitis bei Diabetikern läßt sich nach Jacobi und Mertens (394) durch die erhöhte Exposition für einen Spritzen-Ikterus erklären.

Auf die Gefahr der Hepatitisübertragung durch parenterale Eingriffe wurde im angelsächsischen Schrifttum eingehend hingewiesen, als vor und während des zweiten Weltkrieges auf alliierter Seite nach Blut- und Plasmatransfusionen epidemisch gehäufte Hepatitiden auftraten (57, 247).

Im deutschen Schrifttum erfolgte erstmals 1947 eine Mitteilung über die Inokulationshepatitis durch Hörstebroek (374). Seitdem sind viele Abhandlungen über diese Hepatitisform und ihr Auftreten nach allen möglichen parenteralen ärztlichen Eingriffen in der Literatur erschienen (262, 328, 329, 350, 394, 502, 544, 645, 661, 741).

Der Anteil der Serumhepatitiden an der Gesamtzahl der Hepa-

titisfälle wird allgemein recht hoch veranschlagt. Werden alle Hepatitiden, die 2 bis 6 Monate nach parenteralen Eingriffen irgendwelcher Art auftreten, grundsätzlich als Serumhepatitis angegeben, so ergibt sich nach Untersuchungen von Curtius und Mitarbeitern (167) ein Anteil von 57% am Gesamtgut der Hepatitiskranken.

Wenn auch zweifelhaft erscheint, daß bei jeder anamnestisch verdächtigen Hepatitis tatsächlich eine Inokulationshepatitis vorliegt, so muß diese doch immerhin erwogen werden, sofern andere Ursachen für einen Ikterus nicht infrage kommen. Da klinisch keine Unterscheidung gegenüber der Hepatitis epidemica möglich ist, kann eine Serumhepatitis allerdings nur dann mit Sicherheit angenommen werden, wenn mehrere Erkrankungsfälle zur Beobachtung kommen, die einwandfrei auf eine gemeinsame Infektionsquelle zurückzuführen sind.

Die Häufigkeit einer Transfusionshepatitis erscheint unter Verwendung von Einzelkonserven auffällig gering, während die Frequenz an Serumhepatitiden nach Transfusionen mit "large-pool-plasma", einem Plasmagemisch von oft mehreren hundert Spendern, erheblich größer ist (780).

Von besonderer Bedeutung ist neben sorgfältig durchzuführenden Sterilisationsmaßnahmen (544, 758) die Sperrfrist von Blutspendern nach durchgemachter Hepatitis, denn die Zeitdifferenz zwischen der Serumhepatitis und der nächsten Spende ist ausschlaggebend für das Hepatitisrisiko beim Empfänger. Einige Autoren (551) fanden bei ihren Untersuchungen, daß nach einer Sperrfrist von 5 Jahren das Hepatitisrisiko dem bei Spendern ohne Ikterusanamnese entsprach.

Es sei fernerhin kurz erwähnt, daß z.B. Malaria, Syphilis, Typhus abdominalis, Masern durch Bluttransfusionen übertragen wurden (840).

5 SPEZIELLES ÜBER IMPFKOMPLIKATIONEN BEI DEN VERSCHIEDENEN SCHUTZIMPFUNGEN

5.1 Impfungen gegen die Schweinepest

Bekämpfung und Prophylaxe einer Tierseuche sind von gesellschaftlich-ökonomischen und biologisch-medizinischen Bedingungen abhängig. Für letztere spielen u.a. epizootiologische Aspekte, Erreger-Wirtsbeziehungen sowie Möglichkeiten der immunologischen Prophylaxe und Metaphylaxe eine Rolle.

Zur Bekämpfung und Prophylaxe der Schweinepest (SP) werden seuchenhygienische und immunbiologische Maßnahmen angewendet. Die Relationen zwischen beiden Komplexen sind in den einzelnen Ländern verschieden. Danach sind zu unterscheiden:

Länder, die sich auf seuchenhygienische Maßnahmen stützen;

Länder, die seuchenhygienische Maßnahmen bevorzugen und Impfungen nur zur Unterstützung anwenden;

Länder, in denen sich beide Verfahren etwa die Waage halten und

Länder, in denen Impfungen im Vordergrund stehen (276).

In Ländern mit sporadischen Ausbrüchen und mit schwacher Verseuchung, in denen die Tilgung der Seuche angestrebt wird, steht die Seuchenhygiene im Vordergrund, während bei enzootischer Seuchensituation die Impfung zur Verhütung schwerer wirtschaftlicher Verluste und zur allmählichen Eindämmung der Seuche bevorzugt wird.

Für die immunbiologischen Maßnahmen zur Bekämpfung und Prophylaxe der Schweinepest stehen eine Reihe von Vaccinen bzw. Impfverfahren zur Verfügung.

Die passive Immunisierung wird mit Hyperimmunserum ausgeführt;

bei der aktiven Immunisierung gelangen die Simultanimpfung, Impfstoffe mit inaktiviertem Virus und Lebendvaccinen zum Einsatz (276, 422, 902).

Die passive Immunisierung mit spezifischem Schweinepest-Immunserum verlor seine ehemals dominierende Stellung und wird nur noch zur Schutz-, Not- und Heilbehandlung der Schweinepest angewendet.

Der große Vorteil des Präparates besteht in dem unmittelbar nach der Impfung vorliegenden Schutz gegen die Schweinepest, der im allgemeinen ca. 2-3 Wochen anhält (617).

Die Serumbehandlung in verseuchten Beständen wurde zumeist verboten, weil die Gefahr besteht, daß Virusträger und -ausscheider zurückbleiben, die eine Tilgung der Schweinepest verhindern (276).

Zur aktiven Immunisierung wurde früher die Simultanimpfung nach Dorset und Mitarbeitern (200) angewendet, d.h. vollvirulentes Schweinepest-Virus (SP-haltiges Blut) und Schweinepest-Immunserum wurden gleichzeitig appliziert. Heute wird diese Methode nicht mehr verwendet.

Neben dem großen Vorteil, bei gesunden und zweckmäßig ernährten Tieren eine meist lebenslängliche, solide Immunität zu erzeugen (899), ist dieses Impfverfahren jedoch mit mehr Nachteilen behaftet. So sind Impfschäden nach der Simultanimpfung keine Seltenheit, wofür einmal die mangelhaft schützende Eigenschaft des Serums ("serum breaks", Frühausbrüche 7-10 Tage nach der Impfung) bzw. unterschiedliche Virulenzgrade des Virus ("virus breaks", Spätausbrüche, einige Monate nach der Impfung), sowie die Impflinge selbst aufgrund ihres mangelhaften Gesundheitszustandes verantwortlich gemacht werden (341, 389, 617, 910, 911).

Die Gefahr der Anaphylaxie bei wiederholten Serumimpfungen

dürfte gering sein, da arteigenes Serum verwendet wird (617).

Als wesentlicher Nachteil der Simultanimpfung gilt die Virusausscheidung (240, 616, 617, 910, 911).

Es entstehen Virusträger, bei denen die Virusausscheidung drei Wochen (537), 3-10 Monate (616) und sogar über 20 Monate erfolgen kann (832).

Bei den inaktivierten Impfstoffen ist das Schweinepestvirus durch chemische oder physikalische Methoden so weit verändert, daß es seine Infektiosität verloren hat, die immunogenen Komponenten jedoch erhalten geblieben sind.

Unter den inaktivierten Schweinepest-Impfstoffen hat sich bisher die Kristallviolett-Vaccine (KVV) gut bewährt (367, 538, 754). Außer der KVV wurden als inaktivierte Impfstoffe in begrenztem Umfang oder versuchsweise auch Formol-Adsorbat-Vaccinen aus Milz- und Lymphknotengewebe von Schweinen (Rumänien, USA), Eukalyptol-Gewebevaccinen (USA, 102), photodynamisch inaktivierte Zellkultur-Adsorbat-Vaccinen (USA, Japan) und seit neuestem Zellkulturvaccinen, bei denen ganz unterschiedliche inaktivierende Mittel, Adsorbatien und sonstige Zusatzstoffe verwendet werden, eingesetzt (271, 276).

Eine der wichtigsten Voraussetzungen, die an einen Impfstoff zu stellen sind, ist seine Unschädlichkeit. Er darf weder erhebliche postvaccinale Reaktionen bei den Impfungen hervorrufen, noch diese zu Keimträgern machen.

Eine gewisse Belastung des Organismus durch die Impfung mit der Kristallviolett-Vaccine ist nicht zu leugnen, wir finden sie aber auch nach jeder Impfung mit anderen Impfstoffen in m.o.w. ausgeprägter Form, ohne berechtigt zu sein, von einer Schädlichkeit des Impfstoffes zu sprechen.

Nicht alle Virusstämme eignen sich zur Herstellung der Kri-

stallviolett-Vaccine. Ein Stamm, der sich durch eine besonders starke Virulenz auszeichnet, braucht durchaus nicht immer mit guten antigenen Eigenschaften ausgestattet zu sein (201). Andererseits können geringgradig virulente Stämme ausgezeichnete antigene Eigenschaften besitzen. Über gute immunogene Eigenschaften verfügen der amerikanische Stamm "Washington" und der chinesische Stamm "Shi-Myn" (513). Es besteht allgemein Übereinstimmung, daß die Kristallviolett-Vaccine kein vermehrungsfähiges Virus enthält und in dieser Hinsicht in hohem Maße unschädlich ist (201, 206, 207, 283, 367, 681, 751, 753, 790, 821, 952).

Vom Standpunkt der staatlichen Tierseuchenbekämpfung ist die Frage, ob nach einer Impfung mit KVV Virusausscheider entstehen, von ausschlaggebender Bedeutung.

Durch das Kristallviolett wird das Virus anscheinend so weitgehend modifiziert bzw. ganz abgetötet, daß die Vaccine selbst wohl nicht Anlaß zur Entstehung von Dauerausscheidern ist (821). Entscheidend in diesem Zusammenhang war auch die Frage, ob die nach Kristallviolett-Vaccine-Impfung in den Beständen vorhandenen partial immunen Tiere beim Zustandekommen mit Schweinepestvirus vorübergehend oder dauernd Ausscheider des Erregers werden. Gefährlich wären besonders solche Tiere, die m.o.w. stumm durchseuchen und eine Infektionsimmunität erwerben.

Ein von Pehl (676) durchgeführter Laborversuch an Schweinen mit Riemser Kristallviolett-Vaccine zeigte, daß die Vaccine keine Dauerausscheider schaffte. Bei vaccinierten und nach Eintritt der Immunität künstlich infizierten Tieren war das Virus in unterinfektiösen Dosen bis zum 8. Tag post injectionem im strömenden Blut vorhanden, wurde aber schnell neutralisiert. Diese Ergebnisse konnten durch einen von Röhrer (752) an ca. 25 000 Schweinen durchgeführten Großversuch erhärtet werden. Weder bei Mast- und Zuchtschweinen, noch bei nicht impffähigen Ferkeln, die als voll empfängliche Tie-

re in den vaccinierten Zuchtbeständen belassen wurden, ergaben sich während der ausgedehnten Beobachtungszeit über 12 Monate Anhaltspunkte für das Entstehen von Virusausscheidern. Nach Fuchs (272, 274) kann es bei den vaccinierten Tieren nach Kontakt mit dem Schweinepest-Virus zu einer kurzfristigen Ausscheidung von Virus kommen, das aber durch die Passage in dem weitgehend immunen Organismus der geimpften Tiere geschwächt ist und bei einem erneuten Kontakt mit geschützten Tieren unmittelbar vernichtet wird.

Der Impftermin soll möglichst in einer Jahreszeit (Mai bis zum Herbst) erfolgen, in der die Tiere den Anforderungen der Impfung und der Immunkörperbildung weitgehend gewachsen sind, zudem ist in dieser Zeit die allgemeine Ernährungslage am günstigsten (276).

Als Impfdosis wird eine einmalige Gabe von 5 ml für Läufer-schweine im Gewicht von 30-40 kg, und 10 ml für Tiere mit einem höheren Gewicht angegeben (201, 790). Von einigen Autoren wird die doppelte Impfung vorgeschlagen (271, 273, 275, 469, 752).

Die durch die Kristallviolett-Vaccine erzeugte aktive Immunität ist sehr variabel und ist einerseits entscheidend von dem Wertigkeitsgrad der Vaccine, dem Gesundheitszustand, der Abwehrlage und dem Alter der Impflinge, der Immunitätslage der Mütter, der Qualität des verabreichten Futters und von den hygienischen Verhältnissen in den Schweinebeständen abhängig - und andererseits von einem vorherigen möglichen Kontakt mit dem Schweinepestvirus (276).

Impfstoffe aus inaktivierten Erregern vermitteln gegenüber Lebendimpfstoffen den graduell schwächsten Schutz. Für die Ausbildung einer belastungsfähigen Immunität werden etwa 2-3 Wochen benötigt (206, 367, 514, 790, 818).

Eine Erklärung für den relativ schwachen immunisierenden Effekt der Vaccinen aus inaktiviertem Virus erbrachten die Ergebnisse der von Coggins und Baker (156) durchgeführten Neu-

tralisationsversuche. Danach konnten Antikörper bei mit KVV-Vaccine geimpften Tieren immer erst dann nachgewiesen werden, nachdem die Impflinge mit dem Schweinepest-Virus in Kontakt gekommen waren. Offenbar wird das die Antikörper bildende Gewebe durch die Impfung nur sensibilisiert, um auf eine Virusberührung mit einer stürmischen Antikörperproduktion zu reagieren. Vielleicht ist das auch der Grund dafür, daß es bei einem Prozentsatz der Impflinge nach der Testung mit dem Virus für einige Tage zu einer Virusausscheidung kommt (272, 273, 274, 276).

Neben der Qualität und sachgemäßen Behandlung des Impfstoffes ist die Reaktionslage der Impflinge für den Impferfolg maßgebend.

Das Impfalter wird mit 2-3 Monaten angegeben, da erst ab diesem Alter eine Immunitätsausbildung sichergestellt ist (790, 821). Es gelang nicht, bei Neugeborenen oder Saugferkeln mit Kristallviolett-Vaccine konstant eine aktive Immunisierung zu erzielen (370).

Nachkommen nicht immuner Sauen sind völlig schutzlos gegenüber dem Schweinepest-Virus (919). Ein großer Teil der Ferkel, die von immunisierten Sauen stammen, besitzt jedoch einen mehr oder weniger hohen Grad von Immunität (898).

Pehl und Schulze (679) konnten eine diaplazentare Immunität bei Ferkeln, die Nachkommen mit Kristallviolett-Vaccine immunisierter Mütter waren, nicht nachweisen. Staub (853) stellte außerdem fest, daß es beim Schwein eine diaplazentär vermittelte Immunität überhaupt nicht geben kann, weil die Plazenta der Haustiere für Globuline absolut undurchlässig ist. Also muß die Kolostralmilch immuner Sauen Träger der Schutzstoffe gegen das Schweinepest-Virus sein (470, 919).

Pehl und Schulze (679) konnten bei Ferkeln, die mit Kristallviolett-Vaccine immunisiert waren, nur eine recht schwache mit der Muttermilch übertragene Immunität nachweisen.

Trotzdem waren die Ferkel immuner Sauen unter den Bedingungen der Flächenimpfungen mit Kristallviolett-Vaccine bis in das impffähige Alter hinein weitgehend geschützt (752, 753).

Vernachlässigungen in der Hygiene und Haltung, sowie qualitativ und quantitativ unzureichende Fütterung der Impflinge muß zwangsläufig zu einer mangelhaften Ausbildung der Immunität auch bei der Impfung gegen die Schweinepest führen (273 , 275, 389, 617, 752).

Die Erzeugung einer ausreichenden Immunität wird fernerhin kaum zu erwarten sein, wenn in Beständen geimpft wird, in denen andere Erkrankungen offensichtlich oder latent herrschen.

Mit der Kristallviolett-Vaccine sollen nur gesunde Schweine geimpft werden. Kranke oder kümmernde Tiere, die an Ferkelgrippe, Salmonellose, Pasteurellose, Bronchopneumonie oder Parasiteninvasionen leiden, sind von einer Impfung auszuschließen und in jedem Fall auszumerzen (175, 206, 207, 271, 275, 676, 678, 751, 752).

In Beständen mit Salmonellen konnte keine solide Immunität durch die Impfung mit der Kristallviolett-Vaccine erreicht werden (797, 798).

In Ferkelgrippebeständen wurden mit zweimaliger KVV-Impfung bei ausreichend genährten Tieren befriedigende Immunisierungsergebnisse erzielt, wenn das Intervall zwischen den Impfungen drei Wochen betrug (678).

Über Störungen der Immunität bei gleichzeitiger Impfung mit Kristallviolett-Vaccine und Hochimmunserum gehen die Meinungen der Wissenschaftler auseinander. Geiger und Poppe (283) sehen in einer gleichzeitigen Applikation keine Störung des immunisierenden Effektes, nach Pehl (676). mindert das Serum die immunogene Aktivität der Kristallviolett-Vaccine in jedem Fall. Bei einem zeitlichen Abstand von mindestens 4 bis 10 Tagen zwischen Serum- und Vaccinegabe wird

die Ausbildung der aktiven Immunität nicht gestört (676). Schnorf und Kilchsperger (818) vertreten eine kombinierte Anwendung dann, wenn sich die Tiere bereits im Inkubationsstadium befinden.

Störungen in der Ausbildung der Schweinepestimmunität treten ferner auf, wenn zur selben Zeit gegen Erreger anderer seuchenhafter Erkrankungen, wie Salmonellen, Pasteurellen, Rotlauf geimpft wird. Kristallviolett-Vaccine und Rotlaufserum können dagegen gleichzeitig geimpft werden (276). Eine aktive Immunisierung gegen Schweinepest und Rotlauf mithilfe der Kristallviolett-Vaccine und der Rotlauf-Simultanimpfung sollte dagegen getrennt bei einem Intervall von 2-3 Wochen (818), 4 Wochen (790), 4-6 Wochen (283, 752) durchgeführt werden. Gegen eine gleichzeitige, örtlich getrennte Impfung mit Rotlaufadsorbat- bzw. Rotlauflebendvaccine bestehen in immunprophylaktischer Hinsicht keine Bedenken (489, 610). Die Verabfolgung eines Gemisches aus Kristallviolett-Vaccine und Rotlaufvaccine ist nicht empfehlenswert (766).

Für eine simultane Impfung gegen Schweinepest und Pasteurellose treten Spirin (850) und Kijanenko (431) ein. Von einer gleichzeitigen Applikation von Kristallviolett-Vaccine und Salmonella-Adsorbatvaccine wird von einigen Autoren angesichts einer ungenügenden Immunitätsausbildung gegen Schweinepest abgeraten (797, 798).

Zu den normalen Impfreaktionen gehören geringgradige lokale Schwellungen an der Impfstelle, die in wenigen Tagen zurückgehen. Treten stärkere lokale Erscheinungen, wie Abszesse im Unterhautgewebe oder nekrotische Herde in der Muskulatur auf, so sind sie darauf zurückzuführen, daß Eitererreger oder anaerobe Keime durch die Impfnadel, besonders bei intramuskulärer Injektion, von der Hautoberfläche in das Gewebe eingebracht worden sind (273, 275, 554, 751, 752, 821).

Bei gesunden Tieren zeigt sich ein kurzdauernder, nur wenige Stunden währender, bei Tieren mit chronischen Leiden dagegen ein oft über mehrere Tage sich erstreckender Temperaturanstieg (271, 751). Einige Autoren konnten in einzelnen Fällen einen zweiten, aber weniger deutlich ausgeprägten Temperaturanstieg am 5. oder 6. Tag post vaccinationem registrieren (271, 369).

Ein geringes Nachlassen der Freßlust mit m.o.w. deutlicher Benommenheit über 1 bis 2 Tage nach der Impfung, besonders bei jungen Tieren, kann als normale Impfreaktion gewertet werden (271, 273, 752, 821).

Die Leukopenie wird als Symptom der Schweinepest beschrieben (791). Während einige Autoren nach der Impfung mit Kristallviolett-Vaccine ein normales Blutbild vorfanden (207, 790), wies nach Hochstein-Mintzel (369) das weiße Blutbild deutliche Reaktionen auf. Vom 1. bis 3. Tag post injectionem zeigte sich bei subfebrilen Temperaturen eine mäßige Leukozytose, der eine Leukopenie folgte, die am 4. Tag nach der Impfung ihren tiefsten Wert erreichte und bis zum 7. Tag anhielt. Am 10. Tag war die durchschnittliche Leukozytenzahl bei den geimpften Tieren wieder fast normal.

Von den normalen Impfreaktionen sind die echten Impfschäden abzugrenzen.

Impfdurchbrüche und Impferkrankungen nach Impfung mit der Kristallviolett-Vaccine kommen relativ selten vor. Totalverluste durch Impferkrankungen lagen bei etwa 0,2% (439) bis 0,34% (479). Röhrer und Pehl (752) beziffern die Verluste auf 0,15%, bei den von Fuchs (273) durchgeführten Ringimpfungen betrugen sie 0,2% und bei den Prüfungstieren im Herstellungsinstitut 0,3%.

Impfdurchbrüche wurden nach Vaccineprüfungen von Fuchs (271) nach einmaliger Vaccinierung mit 3,9%, nach zweimaliger Impfung mit 0,9% angegeben. Der Autor vermutete anfangs, daß die Zahl der Impfungen für die Durchbrüche verantwortlich zu machen wären. In dieser Hinsicht von Pehl (676) durchgeführte Unter-

suchungen hatten gezeigt, daß eine mangelhafte Immunitätsbildung bei Tieren mit chronischen Affektionen, insbesondere Ferkelgrippe, bei Anwendung einer einmaligen Impfung auch durch erhebliche Höherdosierung nicht zu beheben war. Weitere Versuche führten zu dem Ergebnis, daß der fraktionierten Applikation zur Erzielung eines frühzeitigen, optimalen Impfschutzes der Vorzug gegenüber der einmaligen Impfung zu geben ist (678).

Nach Fuchs (271) ließen sich weder aus der Zahl der Impfungen, noch aus der Art der Testung (subkutan oder Kontakt) sichere Anhaltspunkte für die Ursache der Immunitätsdurchbrüche finden. Auch war die erhöhte Virulenz des passierten Virus nicht für die Durchbrüche verantwortlich zu machen, denn der größte Prozentsatz der Durchbrüche lag bei den niedrigen Passagen. Neben chronischen inneren Erkrankungen und Fehlern in der Impftechnik war die Ursache in der mangelhaften Immunitätsausbildung einzelner Impflinge zu suchen.

Aktivierungen von Ferkelgrippe oder sonstiger chronischer Affektionen werden noch zu den tatsächlichen Impfschäden gerechnet (271, 275, 476, 477, 478, 479, 676, 677, 752, 753, 754), obwohl einige Autoren (206, 207, 271, 276, 676, 751, 754) eindringlich darauf hingewiesen hatten, offensichtlich kranke Tiere oder Kümmerer von einer Impfung auszuschließen und auszumerzen. Sie bilden selten eine Immunität aus und bleiben als willkommener Nährboden für das Virus im Bestand.

Zu den Impfschäden nach Kristallviolett-Vaccine-Impfung gehören abnorme Schwellungen, Abszeßbildungen und Nekrosen an der Impfstelle (271, 477, 479). Sie traten oft gehäuft in größeren Beständen auf. Die kulturelle Untersuchung ergab meist ein bakterielles Gemisch aus Pyogenesbakterien, Pasteurellen und Nekrosebakterien, die vermutlich bei der Injektion der Vaccine mit der Kanüle in das Gewebe eingebracht wurden. Es scheint, daß Impfabzesse auch bei subkutaner Impfung entstehen können, doch sind Gewebeschäden bei tiefer Impfung umfangreicher, der

Prozeß kann sich sogar auf die Wirbel- und Kopfknochen fortsetzen und zur eitrigen Osteomyelitis, eitrigen Innenohrentzündung und Meningitis führen (477). Krüger (479) nimmt an, daß die Reizung des Gewebes an der Impfstelle nicht so sehr dem Glyzerin (271), sondern vielmehr dem Kristallviolett oder dem Kristallviolett-Glyzerin zuzuschreiben ist.

Kretzschmar (477) mißt den Impfnekrosen insofern große Bedeutung bei, als durch toxische Gewebszerfallprodukte protrahierte Leberdystrophien entstehen können. Fernerhin sieht er Zusammenhänge zwischen Impfnekrosen und -abszessen und kruppös-nekrotisierenden Pleuropneumonien, wobei auch hier wieder die toxische Wirkung vom Impfabstoß auszugehen scheint. Zur Vermeidung dieser Impfschäden schlägt Fuchs (271) vor, die Impfstelle um einige Zentimeter kaudal vom Ohrgrund nach der Seitenfläche des Halses zu verlegen, wo die Haut eine derbere Beschaffenheit aufweist und hier streng subkutan injiziert werden kann.

Russische Autoren (180) sahen einen Zusammenhang zwischen Bronchopneumonien und der Reizung des Nervus vagus und des Ganglion nodosum nach Verimpfung der Kristallviolett-Vaccine hinter dem Ohr. Sie fanden bei erkrankten Tieren histologisch entzündliche Veränderungen des Nervus vagus an der Impfstelle. Bei Verimpfung der Vaccine an der Kruppe und an den Hintersehenkeln dagegen konnten keine Pneumonien beobachtet werden.

Krüger (479) macht auf den schädigenden Einfluß des Kristallvioletts in der Vaccine hinsichtlich einer Blockade des retikulo-endothelialen Systems aufmerksam, die möglicherweise auf die Entwicklung entzündlicher Veränderungen in der Lunge nicht ohne Einfluß ist.

Ohder (657) schreibt der Kristallviolett-Vaccine eine auslösende Rolle bei der Entstehung von Ikterus und Leberzirrhose in einem Großbestand zu, wobei er bemerkt, daß vor der Vaccination schon Leberschädigungen bestanden. Durch die parenterale

Fremdeiweißzufuhr und die Auseinandersetzung des Organismus mit dem Antigen wurde wahrscheinlich eine weitere Schädigung des Leberparenchyms bewirkt.

Hämolytischer Ikterus trat bei Ferkeln mit Kristallviolett-Vaccine geimpfter Sauen auf, der auf der Bildung von Auto-Antikörpern infolge parenteral zugeführter Erythrozytenbestandteile beruht, die in der KVV ja enthalten sind (300, 301).

Ohder (657) beobachtete im Zusammenhang mit Leberdystrophien und -zirrhosen Verferkeln in allen Trächtigkeitsstadien bei zahlreichen Sauen, sowie hohe Verluste und schlechte Entwicklung bei ausgetragenen Ferkeln nach der KVV-Impfung. Die Ursache dieser Schäden war in einer einseitigen Fütterung, insbesondere einem Vitamin A-Mangel begründet. Hubrig (384) weist auf den besonders hohen Vitamin A-Bedarf tragenden Sauen und Jungtiere hin.

Auch Kretzschmar (477) glaubt, Verwerfensfälle und bei den Ferkeln ausgetragener Würfe mangelhafte Entwicklung und Kümern aufgrund der Impfung mit KVV festgestellt zu haben, obwohl Fehler in der Futterzusammensetzung vorgelegen haben.

Röhrer (751) konnte nachweisen, daß diese Impfschäden nach einer entsprechenden Änderung der Futterzusammensetzung schlagartig aufhörten.

Andere Autoren dagegen (367, 752, 753) wiesen anhand von Versuchen und aufgrund von Impfungen in zahlenmäßig m.o.w. großen Zuchtbeständen auf die völlige Gefahrlosigkeit der Impfung tragender Muttertiere hin. Schellner und Rauscher (790) empfehlen sogar die jährliche Wiederholungsimpfung der Zuchttiere. Eine einzige Einschränkung macht Schoop (821), wonach Tiere in den ersten drei Trächtigkeitswochen nicht zu impfen sind.

Perakute Todesfälle wenige Tage nach der Impfung mit Kristallviolett-Vaccine bei 4-5 Monate alten Läuferschweinen wurden von Kretzschmar (477) beschrieben. Ein echter Zusammenhang mit der Impfung konnte nicht erkannt werden.

Es wird immer wieder die Frage erhoben, ob die Kristallviolett-Vaccine Spuren von aktivem Virus enthält.

Pehl (675) berichtete von Leukozytenansammlungen am Zungenepithel von Ferkeln unter dem Einfluß der Maul- und Klauenseuche-Vaccine. Er deutete sie als abortive Form der Krankheit und schließt daraus, daß auch eine Totvaccine noch Spuren von aktivem Virus enthalten kann. Zu einer analogen Schlußfolgerung gelangte Potel (693), nachdem er das histologische Verhalten des Zentralnervensystems bei Schweinen mit Kristallviolett-Vaccine-Impfung geprüft hatte. Er sah Aktivierungsvorgänge an den Gefäßendothelien und den intraadventitiellen Zellen kleiner, meist hyperämischer Gefäße, die bereits 8 Tage post vaccinationem in Erscheinung traten. Nach Potel (693) scheint auch für den Ausbildungsgrad der geweblichen Veränderungen im ZNS die jeweilige Reaktionslage und das Alter des Impflings nicht ohne Einfluß zu sein.

In Ungarn konnten von Simonyi und Regös (843) bei Schweinen, die mit Kristallviolett-Vaccine geimpft worden waren, Veränderungen nachgewiesen werden, wie sie bei der Schweinepest anzutreffen sind.

Matthias und Klaus (552) untersuchten den Hämoglobin- und Eisenstoffwechsel nach der Vaccinierung und stellten fest, daß der Serumeisenspiegel nach der 1. und 2. Impfung mit Kristallviolett-Vaccine beträchtlich absank. In weiteren Versuchen (553) konnte bei 50% der geimpften Versuchsschweine eine Innenkörperbildung nachgewiesen werden, die 9 Tage nach der 2. Kristallviolett-Vaccine-Impfung einsetzte und bis zu 26 Tagen anhielt. Auch diese Autoren vertraten die Auffassung, daß es bei der Vaccination zu einer Einwirkung minimaler Mengen von aktivem Virus auf den Organismus kommt.

Nach Rauch (731) traten nach der Impfung mit Kristallviolett-Vaccine leicht- bis mittelgradige, vorwiegend lymphozytäre Pleozytosen und Eiweißvermehrungen im Liquor auf, die am 3. bis 9. Tag nach der 2. Impfung am ausgeprägtesten waren. Bei einigen Tieren wurden leichte Störungen in der Bewegungskoordination

beobachtet, die nach wenigen Tagen in schwere Paresen und Paralyse übergingen. Im Liquor dieser Tiere wurden erhebliche Zell- und Eiweißreaktionen, und bei der histologischen Untersuchung heftige Prozesse in verschiedenen Abschnitten des Zentralnervensystems gefunden. Auch Rauch (731) war der Ansicht, daß die Veränderungen im Liquor durch noch aktives Virus in der Vaccine zustandekommen.

Es ist jedoch niemals gelungen, einen Virusnachweis weder durch Verimpfung hoher Vaccinedosen (201, 206, 276) noch durch Verimpfung des Blutes vaccinierten Schweine, die anatomisch-pathologisch pestähnliche Veränderungen aufwiesen (843), oder auf indirektem Weg als Provokation über eine Infektion mit dem Ferkelgrippe-Virus (276) zu erbringen.

Nach Dunne und Luedke (213) setzt sich das Schweinepest-Virus aus mehreren antigenen Komponenten zusammen, von denen mindestens eine aktive, infektiöse und vermehrungsfähige, die beim Inaktivierungsprozeß abgetötet wird, bekannt ist, und eine weitere nichtinfektiöse und nichtvermehrungsfähige, die den Inaktivierungsvorgang übersteht und noch imstande ist, außer der Sensibilisierung des Organismus noch geringgradige schweinepestähnliche Veränderungen hervorzurufen.

Damit ließen sich die von einigen Autoren beobachteten schweinepestähnlichen Veränderungen erklären (275, 276, 693, 843). Das in der Vaccine vorhandene Kristallviolett konnte nicht Ursache dieser Veränderungen sein, denn diese traten auch nach der Verimpfung eines durch Formalin und Wärme inaktivierten Virus auf (843).

Der Einsatz von Lebendvaccinen aus attenuierten Virusstämmen gegen Schweinepest gehen auf Befunde von Koprowski und Mitarbeitern (453) sowie Baker (26) zurück, die nachweisen konnten, daß sich das Schweinepest-Virus an Kaninchen adaptieren ließ, wobei seine pathogenen Eigenschaften für das Schwein vermindert wurden, die immunogenen Eigenschaften jedoch erhalten blieben. Von anderen geprüften Attenuierungs-

systemen erwiesen sich nur Zellkulturen zur Herstellung von Schweinepest-Lebendimpfstoffen als geeignet (102, 483, 484).

Die lapinisierten Vaccinen amerikanischer Herkunft bestehen entweder aus lyophil getrockneten Organverreibungen mit lapinisiertem Virus geimpfter Kaninchen und kommen unter den Firmennamen "Rovac", "Swivax" mit der ergänzenden Bemerkung "Rabbit Origin" in den Handel, oder sie werden aus lyophil getrockneten Organverreibungen mit lapinisiertem Virus geimpfter Schweine gewonnen und werden mit den Firmennamen "M.L.V.", "Norvac" mit der ergänzenden Bemerkung "Porcine Origin" gehandelt (207, 276).

In den letzten Jahren sind zahlreiche lapinisierte Impfstoffe aus weiteren Ländern bekannt geworden (514, 538, 884). Eine übersichtliche und eingehende Darstellung der Forschungsarbeiten mit lebenden, modifizierten Schweinepest-Viren wurde im deutschen Schrifttum von Dräger (207) gegeben.

Lebendvaccinen besitzen gegenüber inaktivierten Impfstoffen ganz allgemein den Vorteil einer schneller einsetzenden, höher belastbaren und länger anhaltenden Schutzwirkung, fordern aber eine ausreichende Garantie für Unschädlichkeit und biologische Stabilität.

Bei der Beurteilung von Vaccinen aus lapinisiertem Schweinepest-Virus ist die Verträglichkeit in hohem Maße von dem verwendeten Virusstamm abhängig. Auch unterscheidet sich jeder Schweinepest-Virusimpfstamm nach seinem Adaptationsweg und Attenuierungsgrad von anderen Schweinepest-Virusstämmen. Nach Urbaneck (902) sollte man die verwendeten Lebendvirusimpfstämme einteilen in:

- lapinisierte SP-Virusstämme mit unzureichendem Attenuierungsgrad für Schweine,
- lapinisierte SP-Virusstämme mit ausreichendem Attenuierungsgrad für Schweine,

- Zellkulturimpfstämme und
- heterotype Impfstämme (Mucosal-Disease/Virus-diarrhoe-Virus).

In der Praxis wendet man im allgemeinen die Simultanimpfung von lapinisierte Vaccine und Hyperimmunserum an, wobei die Vaccine intramuskulär und das Serum subkutan verimpft wird (129, 432, 470, 514, 884).

Die Impfdosis des lyophilisierten Virusmaterials beträgt im allgemeinen 2 ml; die Menge des Serums variiert zwischen 10 und 40 ml und richtet sich neben dem Gesundheitszustand des Tieres vor allem nach der Seuchenlage, denn die Impfung ist nicht allein auf die Prophylaxe, sondern auch auf die Sanierung verseuchter Bestände abgezielt (210, 470, 884).

Es wird empfohlen, die Impfung in nur ganz frisch verseuchten Beständen durchzuführen, da sonst mit der Konservierung des Schweinepest-Virus gerechnet werden muß (918).

Nach Impfung mit lapinisierten Vaccinen ist gegen Ende der ersten Woche post vaccinationem ein belastungsfähiger Impfschutz vorhanden (43, 646). Die Dauer der Immunität beträgt mindestens 2 Jahre, wenn nicht sogar lebenslänglich (83, 538, 681).

Obwohl die hohe Wirksamkeit lapinisierter Impfstoffe vielfach experimentell und in der Praxis unter Beweis gestellt wurde (43, 210, 538, 646), waren sie doch durch das Auftreten postvaccinaler Reaktionen belastet.

Durch die Impfung mit lapinisierten Impfstoffen kann es bei etwa 30-65% der Impflinge zu einer 2-3 Tage anhaltenden fieberhaften Temperaturreaktion (207, 659, 660) und zu allgemeinen klinischen Erscheinungen bei etwa 25-30%, z.T. auch 50% der Impflinge kommen (93, 659, 660).

Bei fast allen Tieren trat etwa vom 4. bis 6. Tag post vaccinationem eine kurzfristige Leukopenie auf (208). Nach Dräger (207) soll eine ausreichende Serumgabe von etwa 0,5 ml/Körpergewicht die Leukopenie verhindern.

Das elektrophoretische Bild zeigte nach Vaccinierung mit vollvirulentem Virus schwerwiegende Veränderungen im gesamten Beta-Globulinbereich (550), während nach Impfung mit dem schwachvirulenten Impfvirusstamm "Suiferin" nur geringgradige Serumproteinveränderungen vorlagen (467).

Prüfer und Hersteller waren anfänglich der Ansicht, die lapinisierten Impfstoffe müßten allein verimpft werden, um die Ausbildung der aktiven Immunität nicht zu stören. Nach Dunne (214) beeinflußt eine den Vorschriften entsprechende Serumgabe in keiner Weise die Antikörperbildung. Erst eine über die Normaldosis hinausgehende Serummengende kann die Produktion von Antikörpern z.T. blockieren und die Immunität infrage stellen. Eine Serumimpfung 10-14 Tage vor der Vaccinegabe stört die Entfaltung der antigenen Eigenschaften der lapinisierten Vaccine, so daß mit einer äußerst schwachen Ausbildung, wenn nicht gar mit einem gänzlichen Ausfall der Immunität zu rechnen ist (214, 514, 884).

Nach Untersuchungen von Sanders und Mitarbeitern (775) erwies sich der Zeitraum von 1-7 Tagen als kritisch. Einige Autoren empfehlen eine Wartezeit von mindestens 3-4 Wochen (428).

Ferkel ungeimpfter Sauen sind mit Lebendvirusvaccine schwer zu immunisieren (919). Wurden Ferkel mehrmals mit kleineren Dosen geimpft, erreichten sie nach Bran und Mitarbeitern (103) nur zu 79-83% eine zufriedenstellende Immunität. Nach Zuffa und Mitarbeitern (955) können Ferkel ab 35. Lebensstag erfolgreich mit lapinisiertem Impfstoff immunisiert werden. Nach Impfung von Saugferkeln mit nur 1 ml "Suiferin" in den ersten Lebensstagen wurde eine mindestens bis zur 9. Lebenswoche anhaltende, voll belastungsfähige Immunität erreicht (55). Es verendeten jedoch auch Ferkel unter dem klinischen Bild einer akuten Schweinepest (919, 920). Auch die Impfung von Ferkeln immuner Sauen gelangte nicht im-

mer zu einem vollen Erfolg, denn die mit der Milch aufgenommenen mütterlichen Antikörper können die aktive Immunkörperbildung durch das dem jugendlichen Organismus zugeführte Antigen verhindern (214).

Bei vielen unzureichend attenuierten Schweinepest-Lebendvaccinen führte die Applikation an tragenden Sauen zu Aborten, Totgeburten, zu lebensschwachen und mißgebildeten Ferkeln (56, 144, 163, 215, 444, 462, 463, 464, 465, 466, 833, 918).

Die überlebenden Ferkel litten an Zitterkrämpfen, Lähmungen, Magen-Darm-Störungen und blieben im Wachstum zurück (461, 462, 463, 465).

Von Manninger (539) wird daher für tragende Sauen größter Wert auf die simultane Impfung mit Serum gelegt.

Eine intrauterine Übertragung des Schweinepestvirus kann insbesondere bei der Impfung im ersten Drittel der Trächtigkeit zustandekommen (145, 466, 833, 857).

Transplazentar infizierte Ferkel können ebenso wie geimpfte Läuferschweine (27) bis zu 17 Wochen Virusträger sein.

Die Impfung mit Lebendvaccinen stellt eine mitigierte Infektion dar und somit muß mit der Bildung eines ständigen Virusreservoirs und einer Virusstreuung gerechnet werden.

Das Impfvirus wird über mehrere Tage nach der Impfung in unterschiedlich großen Mengen ausgeschieden und verursacht durch Kontaktinfektion bei nicht geimpften Schweinen eine Immunität gegenüber dem Schweinepest-Virus (884).

Hauser (331) macht auf die große Gefahr des Einnistens von SP-Virus unter dem Schutz der lapinisierten Vaccine aufmerksam. Ungeimpfte Tiere erwerben zwar durch das seitens der Impflinge ausgeschiedene lapinisierte Virus einen gewissen Grad von Immunität, der nach einer Infektion mit vollvirulentem Virus ausreicht, den Ausbruch der Schweine-

pest abzufangen, aber nicht mehr, um das Virus gänzlich zu neutralisieren. Auf diese Weise können gefährliche Virusausscheider entstehen. Nach einigen Autoren kommt es zu Impfschäden, wenn lapinisiertes Virus auf schwachvirulentes Originalvirus trifft, wie es in chronisch oder atypisch verseuchten Beständen der Fall ist (214, 365).

In diesem Zusammenhang ist auch die Frage zu stellen, ob durch rückläufige Passagen im Schwein das lapinisierte Virus seine ehemalige Pathogenität wieder erlangen kann. Mit Ausnahme der von Korn (462); Korn und Schulte (461) dargelegten Vermutungen wurden keine Anhaltspunkte für eine Reaktivierung des lapinisierten Schweinepest-Virus ermittelt (43, 208, 514, 538, 646).

Durch die Impfung mit lapinisierten Impfstoffen kann es einerseits zu einer Aktivierung spezifischer Sekundärerreger wie z.B. Salmonellen und Pasteurellen oder von Parasiten und Protozoen kommen (194, 214), oder aber latente Infektionen können aufflackern (129, 514, 538).

Auch als Lebendvaccine verimpfte attenuierte Rotlaufkeime wurden bei Impfungen mit lapinisierter Vaccine wieder aktiviert (514).

Besonders unangenehme, sogar zum Tode führende Impfschäden erfolgten, wenn die Tiere in den ersten 6-10 Tagen post vaccinationem Stress-Situationen durch anstrengende Transporte ausgesetzt wurden (414). In solchen Fällen traten bei den Impfungen bis zu 50% Erkrankungen mit 30-40% Todesfällen auf (103).

In den letzten 10 Jahren wurden lapinisierte Schweinepest-Impfstämme mit ausreichendem Attenuierungsgrad entwickelt. Es handelt sich dabei um einen chinesischen Schweinepest-Virusstamm, der unter der Bezeichnung "C", "K", "Suvac",

"Chinoise" oder "Vadium" bekannt geworden ist(276, 902). Mit der Schweinepest-Vaccine "Suiferin" der Behringwerke AG Marburg/Lahn ist in der Bundesrepublik eine gut verträgliche und sicher wirksame Lebendvaccine vorhanden (43, 55, 224).

Die Stämme "Newberne" und "Hudson" sind Virusstämme mit hohen Kaninchenpassagen (276).

Die genannten Impfstämme zeichnen sich durch gute Verträglichkeit und Unschädlichkeit aus und sollen keine Virusstreuung verursachen (902).

Ebenso gut verträglich sollen die Kulturvirus-Vaccinen sein (276, 902).

Die Eigenschaften bisher getesteter Versuchsvaccinen aus Mucosal-Disease/Virus-diarrhoe-Virus (28) sind vielversprechend: der Impfstoff ist unschädlich, verursacht keine Virusstreuung und ergibt denselben Schutz wie die Kristallviolett-Vaccine (776, 902).

5.2 Impfung gegen die ansteckende Schweinelähmung

Es muß vorausgeschickt werden, daß im internationalen Schrifttum kaum über Impfschäden nach der Schutzimpfung gegen die Teschener Krankheit berichtet wurde.

Aufgrund einer völligen Seuchenwandlung der Krankheit in den letzten 20 Jahren in den enzootisch befallenen Gebieten Europas soll kurz auf die Bekämpfungsmaßnahmen hinsichtlich der Schutzimpfungen eingegangen werden.

Das Seuchengeschehen der Teschener Krankheit hat sich in Richtung stummer Infektionen verschoben.

Bayern ist seit 1958 offiziell frei von ansteckender Schweine-

lähmung, jedoch ist nach Mayr und Mitarbeitern(595) bei älteren Schweinen mit einer stummen Durchseuchung von 75% und bei jüngeren Tieren mit einer von etwa 60% zu rechnen. Der hohe Anteil von Schweinen mit Antikörpern gegen Teschen-Infektion (ein Titer ab 1:64 gilt als positiv) spricht dafür, daß sich entweder der klinische Verlauf der apparenten Infektionen gegenüber früher so stark verändert hat, daß diese Erkrankungen nicht mehr als Schweinelähmung anerkannt werden, oder daß heute die klinisch inapparenten und abortiven Formen mit gelegentlich milden Krankheitsercheinungen bei jungen Tieren wie kurzdauerndes Fieber, leichte Koordinationsstörungen oder lediglich apathisches Verhalten der Ferkel überwiegen. Viel spricht für die letzte Version (595). Die milde Verlaufsform, bei der Morbidität und Mortalität gering sind und deren Manifestationsindex unter 1% liegt, wird gewöhnlich als Talfandisease bezeichnet. Das Virus der Talfan- und das Virus der Teschen-Infektion gehören einem gemeinsamen Serotyp innerhalb der Enteroviren des Schweines an (568).

Mayr und Mitarbeiter (595) schlagen vor, die Bezeichnung "Teschen-Talfan-Infektion" oder "Poliomyelitis des Schweines" zu verwenden, wobei letztere nach Ansicht der Autoren sinnvoller wäre.

Zur aktiven Immunisierung stehen inaktivierte Impfstoffe und Lebendvaccine zur Verfügung. Es werden die Formalin-Adsorbatvaccine nach Traub (885) oder Modifikationen derselben verwendet. Das Virus stammt aus dem Zentralnervensystem intracerebral infizierter Jungschweine. Mayr (558, 559, 560) entwickelte erstmals eine Gewebekulturvaccine durch Züchtung des Virus in Schweinenierenkulturen. In diesen Impfstoffen ist der Gehalt an Ballaststoffen reduziert. Auch ist die Kontamination mit anderen Viren wesentlich geringer. Mayr (558) verweist in diesem Zusammenhang besonders auf die Gefahr der Schweinepestverbreitung durch Schweinelähmungsvaccinen.

Die Kulturvaccinen besitzen eine gute Wirksamkeit; sie sind unschädlich und haben heute im wesentlichen die Gehirnvaccinen verdrängt (482).

Für die jüngste Entwicklung der Immunprophylaxe war die Feststellung bedeutsam, daß fortlaufend über Gewebekulturen passiertes Teschen-Virus seine Pathogenität einbüßte (561), während seine antigenen und immunogenen Eigenschaften voll erhalten blieben (561, 570). Durch rasche Passagierung des Teschen-Virus-Stammes "Konratice" erhielt Mayr (561) eine für das Schwein apathogene Variante, die Jungferkel weder bei intracerebraler Verimpfung noch bei oraler Verabfolgung erkranken ließ. Sie schützte subkutan verimpft 86,6% und per os verabreicht 83,3% der Impflinge gegen eine intracerebrale Testinfektion mit hochpathogenem Gehirn-Originalvirus (564).

Der Streit über die Zweckmäßigkeit einer Impfung mit Lebendvaccinen oder Impfstoffen aus inaktivierten Erregern beschäftigt die Wissenschaftler immer wieder. Grundsätzlich wird man stets der Vaccine den Vorzug geben müssen, die die Forderung "primum non nocere" am vollständigsten erfüllt.

Eine Impfung mit Lebendvaccinen führt zu einer zellulären und humoralen Immunität, während nach parenteraler Gabe von inaktiviertem Virus nur eine humorale Immunität erzielt wird. Nach einmaliger Impfung mit Formalinvaccine waren 80% der Impflinge gegen eine sechs Wochen später durchgeführte intracerebrale Testinfektion geschützt; die Impfung hatte also zu einer guten Gehirnmunität geführt (564).

Bei allen Lebendimpfstoffen ist die Frage der Stabilität des modifizierten Erregers von entscheidender Bedeutung. Künstliche, schnell aufeinanderfolgende Schwein-Schwein-Passagen des modifizierten Erregers erlauben nur dann eine Aussage über die

Stabilität, wenn sich das Virus während des Versuches im Verlaufe der Passagen wieder rückwandelt und seine ursprüngliche Pathogenität zurückgewinnt. Bleibt das Virus dagegen stabil, ist die gleiche Unsicherheit wie vorher gegeben (564).

Fernerhin ist für die Wirksamkeit von Lebendvirus-Kultur-vaccinen die Auswahl geeigneter Virusstämme von großer Wichtigkeit (344, 345, 346, 347). Hecke (344, 345, 346, 347) konnte in eingehenden Untersuchungen nachweisen, daß Virusstämme mit einer hohen enteralen Vermehrungsrate die Antikörperbildung stimulieren und möglicherweise dadurch unterstützt - eine lokale Gewebsimmunität im Intestinaltrakt hervorrufen. Diese wirkt sich bei Reinfektionen hemmend aus auf die enterale Virusvermehrung und -ausscheidung. Virusstämme mit guter Vermehrungsfähigkeit im Darmtrakt können als Lebendimpfstoff möglicherweise nicht nur Lähmungserkrankungen verhüten, sondern auch die für das unsichtbare Fortschreiten der Seuche verantwortliche Virusexkretion unterbinden .

Ausbildung und Dauer einer belastungsfähigen Immunität sind abhängig von der Art des Impfstoffes, der Applikationsweise und dem Alter des Impflings.

Hecke (336, 338) stellte anhand eines großen Untersuchungsmaterials aus Feldversuchen fest, daß nach Impfung mit Adsorbat-Vaccine nach einer Woche eine gewisse Immunität vorhanden war, die nach dem 24. Tag als absolut gefestigt gelten konnte.

Nach oraler und subkutaner Verimpfung von Lebendvirus-Vaccine war eine Immunität nach 42-48 Tagen ausgebildet (564).

Die Dauer der Immunität nach Schutzimpfung mit Hirnvirus-Adsorbatvaccinen wird mit 7-9 Monaten angegeben (342).

Bei ebenfalls mit Kulturvirus-Vaccinen durchgeführten Versuchen beobachtete Kubin (481, 482), daß die Immunitätsdauer nach subkutaner Impfung länger anhielt als nach oraler Aufnahme. Nach Impfung mit Gewebekulturvaccine waren bereits am

5. Tag post vaccinationem meßbare Antikörper vorhanden, die etwa ab 14. Tag signifikante Werte erreichten. Der Zeitraum der Maximaltiter lag am 28. und 42.-48. Tag (482, 562). Ältere Tiere bildeten nach der Impfung besser Antikörper aus als jüngere (562).

Bei Ferkeln im Alter von 30-40 Tagen kam es zu einer besseren Immunität als bei 15-25 Tage alten Tieren (442).

Ein Einfluß der Applikationsweise auf die Impfmunität kam bei Versuchen von Mayr und Correns (564) kaum zur Geltung. Oral und subkutan geimpfte Probanden erwiesen sich bei der intracerebralen Testinfektion zu 83,3% bzw. 86,6% als immun. Die im Neutralisationstest gemessene Antikörperbildung war jedoch bei den subkutan behandelten Impflingen signifikant höher.

Schließlich ist die im Impfstoff vorhandene Antigenkonzentration von Bedeutung. Mayr (560) fordert als minimale Antigenkonzentration im Ausgangsmaterial für Kulturvaccinen einen Titer von $10^{-6,5}$ KID₅₀/0,1 ml. Ein nur 10% Kulturvirus enthaltender Impfstoff entfaltete eine unzureichende Schutzwirkung, während ein Virusgehalt von 20% zu einer guten Immunität führte (481, 482).

Die Impfung gegen die Poliomyelitis der Schweine ruft in der Regel keine Komplikationen hervor.

Im Anschluß an die Applikation von Adsorbat-Hirnvirusvaccinen kam es häufig zu Knötchenbildung an der Injektionsstelle, die etwa 15 Tage bestehenblieben (657). Allgemein- oder Fieberreaktionen wurden hierbei nicht beobachtet.

Kodrnja (443) empfiehlt, zur Resorptionsbeschleunigung sowie zur Vermeidung der nodulären Reaktionen eine Dosis von 8-10 ml nicht zu überschreiten.

Allgemeinreaktionen nach Anwendung von Hirnvirus-Adsorbatimpf-

stoffen können völlig fehlen (340, 885) oder rasch abklingen (687).

Tragende Sauen vertrugen die Impfung (340). Das Auftreten von Schockreaktionen, die Kodrnja (443) bei wenigen Schweinen beobachtete, gehört zu den Ausnahmen.

In Gehirnvaccinen können vor allem Kontaminationen mit bestimmten Viren möglich sein. An erster Stelle muß hier das Schweinepestvirus erwähnt werden (558). Bei einer latenten Infektion der für die Vaccine-Produktion herangezogenen Schweine kann Virus in die Vaccine gelangen. Daneben sind Gehirnimpfstoffe auf eine Kontamination mit Pseudowutvirus, Adeno- und Parvoviren, REO- und Transmissible gastro-enteritis-Viren zu überprüfen.

5.3 Impfung gegen die Maul- und Klauenseuche der Schweine

In den letzten Jahren beschäftigte sich die Impfstoffproduktion eingehend mit dem Problem der aktiven Immunisierung des Schweines gegen Maul- und Klauenseuche.

Während der Immunisierungserfolg der Naturvirus-Konzentratvaccine bei künstlicher Infektion beim Rind fast 100% erreicht, konnten auch bei Anwendung der Dosis für Rinder nur 50% der Schweine gegenüber einer Kontaktinfektion geschützt werden. Um die Antigenität des Impfstoffes für das Schwein zu erhöhen, benutzte Möhlmann (627) Schweinevirus statt Rindervirus. Er stellte mithilfe von Virusmaterial der 11. Schweinepassage vom Typ A₄ eine 1%ige Vaccine her, die in Dosen von 5, 10, 15 ml subkutan am Ohrgrund verabreicht wurde. Tiere, die 5 bzw. 10 ml erhalten hatten, erkrankten nach der

14 Tage später erfolgenden Testinfektion, während Schweine mit 15 ml Vaccine gesund blieben.

Unbefriedigende Immunisierungserfolge erzielten einige Autoren (284, 891), die den Mißerfolg darauf zurückführten, daß zur Herstellung der schweinespezifischen Vaccine ausschließlich die Decken von Sekundäraphthen an den Klauen der Schweine benutzt wurden, wogegen bei der Rinder-vaccine die Primäraphthen von der Zunge Verwendung finden.

Fernerhin soll formalin-inaktiviertes MKS-Virus beim Schwein grundsätzlich eine schlechte Antigenwirkung entfalten und demzufolge im Impfling eine Antikörperbildung in nur beschränktem Umfang erfolgen (891).

Ferkel konnten mit einer monovalenten Äthyläthylenimin (EEI) Diäthylaminoäthyl-Dextran (DEAE-D)-Vaccine gegen den Typ O₁ gut immunisiert werden. Der Grad der Immunität schien aber bei 6-8 Wochen alten Schweinen geringer zu sein als bei älteren. Außerdem bestand ein Unterschied zwischen den einzelnen Altersgruppen hinsichtlich Bildung neutralisierender Antikörper. Tiere der 8-Wochen-Gruppe wiesen mehr Antikörper auf als die der 7-Wochen-Gruppe (937).

Mit der Äthyläthylenimin/Diäthylaminoäthyl-Dextran-Vaccine führten Wittmann und Mitarbeiter (936) Vaccinationsversuche gegen die MKS-Virustypen A (A₂ Spanien, A₅ Ingolstadt) und den Typ C Loupaigne bei Schweinen durch. Die A₅- und C_L-Vaccinen erzeugten keinen so guten Impfschutz wie die A₂-Vaccine. Hinsichtlich der Bildung neutralisierender Antikörper war die A₂-Vaccine trotz ihres hohen Antigengehaltes am schlechtesten immunogen wirksam. Als plausible Erklärung für ein derartiges Verhalten geben die Autoren an (936), daß das A₂-Virusantigen im Schwein weniger antigen sei als das A₅- und C-Antigen. McKercher (607) vaccinierte Schweine mit einer inaktivierten Maul- und Klauenseuche-Vaccine, wo-

bei die Typen A₁, C₃, O₂ sowohl monovalent als auch trivalent eingesetzt wurden. Auch er stellte einen Unterschied in der Antikörperausbildung bei den einzelnen Typen und zwischen monovalenter und trivalenter Vaccine fest.

Aus den Vaccinierungsversuchen beim Rind weiß man, daß die immunisierenden Eigenschaften von inaktivierten MKS-Viren innerhalb desselben Subtyps von Virusstamm zu Virusstamm schwanken können (343, 813). Somit ist also nicht auszuschließen, daß es MKS-Virusstämme gibt, die für die Herstellung von Vaccinen für das Schwein weniger geeignet sind als andere Stämme (936).

Impfschäden nach Vaccinationen mit Maul- und Klauenseuche-Impfstoffen treten in Form örtlicher Reaktionen auf. Dafür verantwortlich zu machen sind die in der Vaccine enthaltenen Öl-Emulsionen (Freund'sches Adjuvans). McKercher und Mitarbeiter (608) konnten an der Impfstelle noch 6 Monate post vaccinationem bestehende grau-gelbliche Fibrinstränge oder Knötchen beobachten, die sich histologisch als multiple Granulome darstellten. Wittmann und Mitarbeiter (934, 935) sahen ebenfalls starke örtliche Reaktionen nach Impfung mit MKS-Vaccinen, die Freund'sches Adjuvans enthielten sowohl nach intramuskulärer Injektion des Impfstoffes in die Halsmuskulatur als auch nach subkutaner Applikation in die Kniefalte. Die Mehrzahl der Impflinge wies 18 Wochen post vaccinationem noch erbsen- bis faustgroße örtliche Nekrosen auf, die sich meist in Form von Abszessen, seltener als trockene Verkäsungen darboten.

In weiteren Versuchen von Wittmann und Bauer (934) zeigten nach intramuskulärer und subkutaner Applikation von nur Freund'schem Adjuvans in Hals- und Hinterschenkelmuskulatur sowie Kniefalte alle Tiere 24-28 Stunden lang Temperaturanstiege bis zu 41⁰C. Bei leichten Störungen des Allgemeinbefindens gingen die Tiere an den geimpften Extremitäten lahm.

Die Impfstelle war in einigen Fällen leicht geschwollen, höher temperiert und schmerzhaft. Die Symptome klangen nach 3-4 Tagen ab.

Ein gewisses Problem stellen nach wie vor die für das MKS-Virus hochempfindlichen Ferkel dar. Bis zum Alter von etwa 6 Wochen ist eine Impfung mit Adsorbat-Vaccine nicht besonders erfolgversprechend und man wird, wenn notwendig, auf die Verwendung von MKS-Hochimmunserum angewiesen sein (815). Desgleichen soll bei trächtigen Sauen zur Vermeidung von Komplikationen nur bis zum Abschluß des ersten Trächtigkeitsdrittels mit Adsorbat-Vaccine geimpft werden. In den weiteren Trächtigkeitsmonaten empfiehlt es sich auch hier, die in diesem Fall besser verträgliche passive Immunisierung mit MKS-Hochimmunserum vorzunehmen (815). Während in Oldenburg durchgeführter Flächenimpfungen mit einer monovalenten MKS-Kultur-Vaccine vom Typ C konnten bei tragenden Sauen keine Unverträglichkeitserscheinungen festgestellt werden (656).

Abschließend kann zu diesem Thema gesagt werden, daß bisher noch kein Maul- und Klauenseuche-Impfstoff für das Schwein zur Verfügung steht, der einen sicheren Schutz für die Schweinebestände über einen längeren Zeitraum garantiert (643).

Leunen (510, 511) hält aufgrund seiner Untersuchungsergebnisse die Diäthylaminoäthyl-Dextran-Formolvaccine für die beste Vaccine.

5.4 Impfungen gegen den Rotlauf der Schweine

Die Rotlaufschutzimpfung gehörte früher zu den wichtigsten

in der Tiermedizin. Heute hat sie durch die Einführung der Antibiotikatherapie nicht mehr die Bedeutung wie in vergangenen Zeiten.

Die gebräuchlichsten Rotlaufimpfungen sind:

1. Impfung mit lebenden, avirulenten Kulturen,
2. Impfung mit lebenden, virulenten Kulturen unter gleichzeitiger Serumapplikation und
3. Vaccinierung mit abgetöteten Kulturen.

Die Vaccinierung mit einem Impfstoff aus lebenden, avirulenten Kulturen, der zuerst von Pasteur im Jahre 1882 entwickelt wurde, weiter der Impfstoff von Sabella (773) und die Emphytonimpfung nach Böhme (90) wurden bald aufgegeben, weil die Virulenzabschwächung unbeständig war und es häufig zu Impfrotauffällen kam; fernerhin erwiesen sich die Kulturen als nicht apathogen und sie erzeugten keine vollwertige Immunität (353).

Hausmann und Flatken (333) brachten den avirulenten Stamm "H 7", einen älteren Sammlungsstamm der Gruppe B zur Anwendung, der sich in der Praxis bewährt haben soll (239).

Während avirulente Stämme in Frankreich (253) und in Polen (438) noch eingesetzt werden, hat man in Deutschland von ihnen Abstand genommen. Nach Dräger (204) ist es nicht möglich, gleichbleibend avirulente und immunisierende Kulturen herzustellen. Ihr Schutzwert liegt unter dem der Simultanimpfung und der Adsorbatvaccine.

Die Simultanimpfung nach Lorenz, die in den Jahren 1891-1893 entwickelt wurde, nahm bis Ende des Zweiten Weltkrieges eine Monopolstellung ein. Die Entwicklung dieser Impfung hat NuBhag (654) ausführlich besprochen.

Der Grundgedanke der Lorenz'schen Impfung besteht darin, daß die aktive Immunisierung durch eine nicht abgeschwächte Kultur erzeugt wird. Um den Rotlauf nicht aufkommen zu lassen, wird gleichzeitig eine passive Immunisierung mit Rotlaufserum vorgenommen, das anfangs vom Kaninchen, dann vom Schwein und später vom Pferd gewonnen wurde.

Von den Totimpfstoffen hat sich die Rotlaufadsorbatvaccine nach Traub (888) am besten bewährt.

Das Wesen dieser Impfstoffe ist, daß Bakterien und ihre Stoffwechselprodukte an einen geeigneten Stoff (Aluminiumhydroxyd, Saponin, Kaolin usw.) angelagert werden. Durch schonende Abtötung z.B. durch Formalin werden die Impfstoffe inaktiviert und konserviert (888). Traub (888) erbrachte erstmalig den Beweis, daß der Immunisierungserfolg mit toten Rotlaufbakterien erst dann gesichert ist, wenn außer den Bakterien genügend lösliche immunisierende Substanz in der Vaccine vorhanden sind. Bei der Herstellung der Adsorbatimpfstoffe (181, 888) oder Modifikationen derselben (205, 332, 335).

stimmten die Autoren dahingehend überein, daß sich nur wenige Rotlaufstämme zur Vaccineproduktion eigneten (173).

Die Adsorbatvaccine hat sich in Großversuchen bewährt und gilt im großen und ganzen als unschädlich (255, 295, 332, 530).

Ebenfalls als gut bezeichnen einige Autoren die Ergebnisse der Adsorbatvaccine- und Simultanimpfung (179, 203, 789).

Beiden Methoden sind als Komplikationen der Impfpfrotlauf und die Immunitätsdurchbrüche gemeinsam.

Unter Impfpfrotlauf werden Rotlaufferkrankungen verstanden, die wenige Tage post vaccinationem auftreten. Über die Zeit, innerhalb derer Impfpfrotlauf beobachtet wurde, liegen unterschiedliche Angaben maßgebender Autoren vor. So kann der Impfpfrotlauf zwischen dem 4.-8. Tag (778), bis zu 10 Tagen (239, 240, 528) oder bis zu 14 Tagen post vaccinationem (295) auftreten.

Die Ursache des Impfpfrotlaufes wird der Praktiker zuerst im Impfstoff suchen. Daß es möglich ist, Impfpfrotlauf mit virulenten Kulturen zu erzeugen, ist mehrfach nachgewiesen worden (239, 259, 778). Bei solchen Ereignissen handelte es sich zweifellos um offensichtliche Fehler des Impfstoffes, die nur früher vorkommen konnten, als es noch keine staatlichen Prüfungsordnungen gab. Der Impfpfrotlauf wurde von

den meisten Autoren auf die zu hohe Virulenz der Kultur zurückgeführt (76, 617, 778, 799).

In dieser Hinsicht von Fechner (239) unternommene Versuche erbrachten folgende Ergebnisse: Impfkulturen von mäßiger Schweinevirulenz erzeugten auch bei Verimpfung ohne Serum keinen Impfrotlauf. Dagegen löste die Impfung mit virulenten Stämmen auch ohne infektionsbegünstigende Momente, wie Konstitution und Umweltfaktoren, Impfrotlauf aus. Eine gleichzeitige Serumapplikation schwächte die Impfreaktion deutlich ab.

Einwandfreie Untersuchungen der Impfstämme wurden erst möglich, als durch Forstner und Dinter (258) ein sicherer Impfmodus für Schweine, die kutane Infektion nach Skarifikation der Haut bekanntgegeben worden war. Damit wurde der Weg für die Auswahl von Rotlaufstämmen für die Impfung und für die staatliche Kontrolle von Rotlaufimpfstoffen geebnet.

Den experimentellen Nachweis, daß gut immunisierende Eigenschaften nicht mit der Pathogenität der Stämme verknüpft sind, erbrachten die von Demnitz und Dräger (176) durchgeführten Untersuchungen. Durch dieses Prüfungsverfahren konnte die starke Variabilität der Kulturstämme auf ein erträgliches Minimum beschränkt werden.

Mießner (621) lehnte die Verimpfung von Serum-Kultur-Gemisch ab, weil dann die schwereren Schweine mit der größeren Serumdosis auch mehr Kultur erhalten würden. Schmidt (800) beobachtete Impfrotlauf, wenn Gemische mit einem höheren Kulturanteil als 1:9, z.B. 0,6:2,4 verimpft wurden.

Durch Vergrößerung der Kulturdosis oder der Keimzahl konnte Fechner (239) experimentell keine Rotlaufferkrankung auslösen; es wurden lediglich vorübergehend stärkere Impfreaktionen beobachtet.

Des weiteren befürchteten einige Autoren Impfrotlauf, wenn die Kultur im Verhältnis zum Serum zu stark oder das Serum zu schwach war (617, 772). Diese Ansicht hatte zu einer

Zeit gewisse Berechtigung, als es eine staatliche Kontrolle weder für das Serum, noch für die Kultur gab. Damals mußte die vordringlichste Aufgabe des Serums sein, zu verhindern, daß die Kultur pathogen wurde. Heute besteht diese Gefahr für die jetzt verwendeten, geprüften und einheitlichen Impfkulturen nicht (239). Nach Fechner (239) droht die Gefahr des Impfrotaufes vielmehr vonseiten der interkurrenten Rotlaufinfektion.

Der Autor (239) versuchte zu klären, ob das Serum in der üblichen Dosierung in der Lage war, eine zur Zeit der Impfung sich entwickelnde Rotlaufinfektion zu unterdrücken.

Die bei der Simultanimpfung übliche Serumdosis verlieh bei gleichzeitiger Rotlaufinfektion einen schwachen Impfschutz, der sich bis zu 24 Stunden post infectionem deutlich steigerte und zu diesem Zeitpunkt eine für praktische Verhältnisse ausreichende Stärke erreichte. Die Serumdosis schützte umso mehr, je größer der zeitliche Vorsprung der Serumimpfung vor der Infektion war. Auch trat bei intravenöser Verabreichung die Wirkung des Serums sofort ein und war deutlicher als bei subkutaner Anwendung. Fernerhin stellte Fechner (239) keinen Wertunterschied zwischen Rotlaufserum vom Pferd oder vom Schwein bei der Simultanimpfung fest.

Impfrotauf könnte auch nach Demnitz und Dräger (176) durch das verzögerte Einsetzen des Serumschutzes bei der Simultanimpfung auftreten, wobei bei manchen Seren der zu hohe Eiweißgehalt von über 8% verantwortlich zu machen sei. NuBhag (655) kam aufgrund seiner Beobachtungen aus der Praxis und Produktion zu dem Ergebnis, daß das Serum - auch das arteigene - sehr bald zu einem erheblichen Teil, nämlich 40%, dann täglich weitere 10%, abgebaut wurde.

Bis zum heutigen Tage ist die Ätiologie des Impfrotaufes durch die ungeklärte Epidemiologie des Rotlaufs nach wie vor sehr erschwert.

Da Impfrotlauf auch nach Impfungen mit Totimpfstoffen auftrat (530), müssen noch andere Faktoren als eine zu hohe Virulenz der Impfkultur eine Rolle spielen.

Nach Demnitz und Dräger (176) gilt der Impfrotlauf als unbekannter, stets wechselnder Faktor im Immunisierungsprozeß. Es ist erwiesen, daß Impfrotlauf ohne Infektion von außen durch belastende Faktoren, wie Futterwechsel und ungünstige klimatische Bedingungen provoziert werden kann (176, 259, 296, 507, 778).

So sollten bei Impfungen schroffe Futterumstellungen, zu reichliche Fütterung und Haltung in zu heißen und dumpfen Ställen vermieden werden (778). Fernerhin scheinen sich die Witterungsverhältnisse auf die lebenden Impfstoffe auszuwirken (296). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Impfrotlauf ist in den wärmeren Monaten größer, da die durch hohe Außentemperatur bewirkte Wärmestauung die Resistenz der Impflinge schwächt (296).

Die Schutzimpfungen mit Rotlauf-Adsorbat-Impfstoff sollen daher in das zeitige Frühjahr gelegt werden. Mit Beginn der eigentlichen Rotlaufzeit, die erfahrungsgemäß mit den warmen Frühjahrsmonaten einsetzt, wächst die Gefahr des akuten Rotlaufs (177).

In Beständen, in denen latent Rotlaufbakterien, Parasiten, Schweinepest, Ferkelgrippe usw. herrschen, kann die Rotlaufimpfung als zusätzliche Belastung bei den schon ohnehin geschwächten Tieren zum Ausbruch der latent vorhandenen Krankheiten führen (176).

Außerdem muß damit gerechnet werden, daß in einem Bestand zu einer Zeit geimpft wird, in der sich ein Teil der Tiere schon im Inkubationsstadium befindet. Hier würde der Rotlauf ohnehin ausbrechen, aber durch die Vaccination kommt es zu einem früheren Auftreten und zu einem schwereren Verlauf der Rotlauferkrankungen (240).

Neben dem Impfrotlauf ist das Versagen des Impfschutzes ein schwerwiegender Fehler der Schutzimpfung (652).

Unter natürlichen Bedingungen hält der Impfschutz nach der einmaligen Serumkulturimpfung nur etwa 3 Monate an, deshalb ist eine Nachimpfung mit 1 ml Kultur notwendig. Der günstigste Abstand zwischen beiden Impfungen beträgt etwa 4 bis 6 Wochen. Die Dauer der Schutzwirkung hält dann, von der ersten Impfung an gerechnet, ungefähr 9 Monate an (240).

Die Dauer des Impfschutzes nach Vaccination mit der Rotlaufadsorbatvaccine nach Traub (888) beträgt nach einmaliger Impfung durchschnittlich 3 Monate, durch eine zweite Impfung im Abstand von 4 bis 10 Wochen kann sie bis zu etwa 9 Monaten verlängert werden (240).

Die Ursachen für Immunitätsdurchbrüche sind entweder im Impfstoff oder im Impfling zu suchen. Bei Schweinen werden individuelle, weitgehend vom Zeitfaktor abhängige Reaktionslagen geschaffen, die, wie Demnitz und Dräger (176) darlegten, je nach Koncoition, Erbanlage, Haltung und Fütterung der Tiere auch bei guter Auswahl des Immunogens zwangsläufig zu Unterschieden beim aktiven Immunisierungsprozeß führen.

Das Alter der Tiere spielt im Hinblick auf die Immunitätsausbildung eine ganz entscheidende Rolle (655). Durch die Untersuchungen von Wellmann und Heuner (922) wissen wir, daß Ferkel sehr oft mit der Kolostralmilch passiv immunisiert werden. Deshalb lassen sich Schweine bis zum Alter von 3 Monaten oftmals nicht künstlich mit Rotlauf infizieren. Nach dem Schwinden der passiven Immunität sind die Tiere wieder voll empfänglich. Es scheint so, daß aufgrund des ubiquitären Vorkommens von Rotlaufbakterien den Tieren mit zunehmendem Alter immer mehr Gelegenheit gegeben wird, Rotlauf-

bakterien aufzunehmen und sie somit eine langsame Immunität erreichen.

Auch können verschiedene Zuchtlinien über unterschiedliche Resistenz gegenüber Rotlauf verfügen, so waren nach Demnitz und Dräger (176) Ferkel normaler Zuchtlinien in den ersten Lebenswochen gegenüber Rotlauf resistent, während Nachkommen aus überfeinerten Zuchten unter 12 Wochen an Rotlauf erkrankten. Nach Fortner (261) ist die Resistenz konstitutionell und erblich bedingt.

Die Impfung soll nach Fechner (239) bis zum 3. Lebensmonat erfolgt sein. Das darf aber heute nicht mehr als allgemein gültig angesehen werden, denn mit Steigerung der Frührreife unserer Schweinerassen hat sich auch der Zeitpunkt der Rotlaufempfindlichkeit vorverlegt (924).

Um Immunitätsdurchbrüche weitgehend zu vermeiden, stellt die Gesundheit des Schweines die erste Grundbedingung bei der Durchführung einer aktiven Immunisierung dar. In den Gebrauchsanweisungen für Rotlaufkultur und Rotlaufserum wird immer in irgendeiner Form darauf hingewiesen, daß die Schweine vor der Impfung auf ihren Gesundheitszustand zu prüfen sind, und daß kranke oder aufgrund der Anamnese verdächtige Tiere von der Impfung auszuschließen sind (176).

Tiere, die latent mit Paratyphus-, Suisseptikus- oder Coli-keimen behaftet sind, bilden nur eine schwache Immunität (621, 772).

Fernerhin können in offensichtlich gesunden und gleichmäßig aufgezogenen Beständen hin und wieder Einzeltiere vorkommen, bei denen im Gegensatz zu ihren Stallgenossen der Impfschutz versagt (239, 378, 528, 621).

Immunitätsdurchbrüche sind Rotlaufferkrankungen bei schutzgeimpften Schweinen nach Vollendung des Impfschutzes nach 14

Tagen bis zu 6 Monaten nach ein- oder zweimaliger Vaccination (529, 530).

Die Ursachen für das Versagen der Immunitätsbildung hat man bisher noch nicht zu klären vermocht.

Die Gründe wurden früher in einer zu geringen Virulenz der Impfkulturen gesucht (617, 800).

Auch Maas (529) vertrat die Ansicht, daß mangelnder Impfschutz vermutlich auf die Verwendung von Kulturen mit ungenügendem Immunisierungsvermögen und nicht auf das Vorkommen immunologisch verschiedener Rotlaufbakterien zurückzuführen sei.

Heute werden für die Simultanimpfung bei der Herstellung von Rotlaufkulturen nur solche Stämme ausgewählt, die sich im Schweineversuch als gut immunogen und unschädlich erwiesen haben (176). Die durchschnittliche Keimzahl beträgt heutzutage 500 Millionen Keime in 1 ml. Geringe Schwankungen sind unwesentlich, eine starke Verringerung der Keimzahl führt jedoch zu einer begrenzten Haltbarkeit der flüssigen Kulturen; mit einem fortschreitenden Rückgang der lebenden Keime und damit der immunisierenden Wirksamkeit muß dann gerechnet werden. Wie die von Demnitz und Dräger (178) durchgeführten Schweineversuche zeigten, gewährten 6 Wochen alte Kulturen einen wesentlich schwächeren Impfschutz als 3 Wochen alte.

Früher wurden Kulturdosen von 0,25, 0,5 und 1 ccm entsprechend dem steigenden Gewicht der Schweine empfohlen, jetzt wird wohl allgemein die Einheitsdosis von 1 ccm angewendet. Es erscheint aber sehr fraglich, ob die Mehrzahl der Impflinge tatsächlich annähernd diese Menge bekommt. Bei getrennter Impfung leidet die Genauigkeit der Dosierung unter dem langen Schlauch der Kulturspritze, bei Gemischimpfung von Tieren verschiedener Größe wird die Bemessung des Impfstoffes nach dem Serum vorgenommen, das Serum-Kulturverhältnis

aber häufig konstant gelassen, so daß entweder die kleinen Tiere mehr oder die großen Tiere weniger als 1 ccm bekommen (239).

Die von Fechner (239) durchgeführten Versuche bewiesen, daß mit Bruchteilen der üblichen Dosis eine brauchbare Immunität erzielt werden konnte.

Einige Autoren waren vor Jahrzehnten der Ansicht, daß die aktive Immunität durch die Simultanimpfung nur gering sein könnte, da das Serum die Wirkung der Kultur aufhebe oder bei einem Übergewicht des Serums die immunogene Wirkung der Kultur gehemmt würde (378, 621, 778). In dieser Hinsicht von Fechner (239) durchgeführte Versuche führten zu dem Ergebnis, daß das Serum vollwertige frische Impfkulturen in der vorgeschriebenen Menge nur unwesentlich in der Ausbildung des aktiven Impfschutzes hemmte, bei gealterten oder in der Menge herabgesetzten Kulturen jedoch eine deutliche Minderung der Immunität herbeiführte. In diesem Zusammenhang prüfte Fechner (239) auch die Wirkung des Serums auf das tote Antigen der Rotlaufvaccine und umgekehrt die Wirkung der Vaccine auf die passive Serumimmunität.

Der Impfschutz der Vaccine wurde durch das Serum vom Schwein nur unwesentlich, durch das Serum vom Pferd aber deutlicher abgeschwächt. Die passive Immunität konnte, nach Fechner's Versuchen zu urteilen, durch das gleichzeitige Verimpfen von Serum und Vaccine nicht herabgesetzt werden.

Von Praktikern wird immer wieder die Frage aufgeworfen, inwieweit therapeutische Antibiotikadosen bei parenteraler Anwendung in der Lage sind, die Immunitätsvorgänge beim Schwein zu stören. Im Hinblick darauf führten Willinger und Stöckl (927) Versuche an Läufer Schweinen durch, die mit abgeschwächter Rotlaufkultur, mittels Simultanimpfung und mit Rotlaufadsorbatvaccine geimpft und gleichzeitig am 2., 4. oder 6. Tag nach der Impfung mit K-Penicillin G bzw. Proca in-Penicillin behandelt wurden.

Zunächst kann allgemein gesagt werden, daß die Ausbildung der Rotlaufimmunität durch Antibiotikagaben unter gewissen Bedingungen beeinflußt wird.

Die deutlichste Beeinträchtigung der Rotlaufimmunität war durch Penicillin bei der Simultanimpfung zu finden. Nach Aussagen der Autoren (927) wird die injizierte virulente Kultur durch die Serumgabe schon so abgeschwächt, daß sich die hemmende Wirkung des gleichzeitig oder bis zu einem bestimmten späteren Zeitpunkt verabreichten Antibiotikums verstärkt. Je länger nun ein Antibiotikum auf die injizierten Rotlaufbakterien einwirkt, umso stärker wird die antigene Wirkung beeinträchtigt. Das länger wirksame Procain-Penicillin zeigte eine viel ausgeprägtere Schwächung der Immunität als das K-Penicillin G.

Nicht nur der Menge, sondern auch dem Zeitpunkt der Applikation des Antibiotikums kommt eine entscheidende Bedeutung zu. Wurde das kurz wirksame K-Penicillin G gleichzeitig mit Serum und Rotlaufkultur gegeben, so trat eine Abschwächung der immunisierenden Wirkung ein. Verabreichte man hingegen das Antibiotikum erst am 2. oder 4. Tag nach der Impfung, so hatte dies eine etwas verminderte Schädigung der Rotlaufkulturen zur Folge. Wurden K-Penicillin G und Procain-Penicillin am 6. Tag nach der Schutzimpfung injiziert, beeinflussten sie die Immunität nicht mehr. Es muß also angenommen werden, daß die Bakterien zu diesem Zeitpunkt bereits den entscheidenden Anstoß zur Antikörperbildung gegeben haben.

Weitere von Stöckl und Willinger (860) durchgeführte Versuche zeigten, daß Penicillin auch die immunisierende Wirkung von Rotlauf-Lebendimpfstoffen zu beeinflussen vermochte, wenn dieses Antibiotikum in den ersten 4-6 Tagen nach der Schutzimpfung angewandt wurde.

Nach Verabreichung eines Medizinalfutters, das 200 mg Chlortetracyclin pro kg Futter enthielt, wurde der mit lebenden

Rotlaufbakterien induzierte Immunisierungsvorgang gestört, während die Immunität nach einer Vaccination mit Rotlauf-adsorbatvaccine nicht beeinträchtigt wurde.

Neben dem Impfrotauf, den Impfdurchbrüchen sind als weitere Impfkomplicationen allergische Krankheitserscheinungen nach Serumapplikation gefürchtet.

In der Veterinärmedizin werden die Rotlaufseren von Pferden und Schweinen gewonnen, die Erysipeloidseren für den humanmedizinischen Bedarf auch von Schafen und Rindern. Sie sind staatlich geprüft und müssen 100 Immunitätseinheiten in 1 ml enthalten (240).

Die Eignung der Schweine für die Herstellung von Rotlaufserum war eine Zeit lang umstritten gewesen. Demnitz und Dräger (176) wiesen darauf hin, daß von Schweinen Seren mit ausreichenden Immunitätseinheiten nicht zu erhalten seien. Durch ein geeignetes Immunisierungsverfahren wurde es jedoch möglich, auch von Schweinen hochwertige Rotlaufseren herzustellen (779).

Zwischen der Wirksamkeit der Seren vom Schwein oder vom Pferde bestehen keine Unterschiede, dagegen ist die Verträglichkeit des Schweineserums wesentlich besser als die des Pferdeserums (240).

Der Praktiker ist sich nicht immer bewußt, daß er bei der Rotlaufserumimpfung dem Schwein nicht nur Antikörper, sondern bei Applikation mit Pferdeserum auch immunologisch unerwünschtes Pferdeprotein injiziert und damit den Impfling mehr oder weniger stark gegen Pferdeprotein sensibilisiert.

Von Wichtigkeit ist die durch die Erstinjektion des artfremden Serums bedingte Änderung der Reaktionslage des Schweineorganismus, die durch die Bildung von Antikörpern gegen das artfremde Serum bedingt wird und je nach Menge der gebildeten oder noch vorhandenen Antikörper entweder Immunität oder Überempfindlichkeit gegen dieses Serum zur Folge hat. Die Im-

munität gegen ein artfremdes Serum äußert sich vor allem in einer Verkürzung oder einem vollständigen Mangel der passiven Immunität bei Wiederholung der Serumimpfung. Jede Serumimpfung schafft demnach ungünstige Vorbedingungen für eine Wiederholung der Impfung mit einem Serum, das von der gleichen Tierart stammt wie bei der Erstimpfung. Die durch die erstmalige Seruminjektion bedingte Überempfindlichkeit äußert sich 1. als Serumkrankheit, 2. als Schockreaktion bei Reinjizierten und 3. als Schockreaktion bei Erstinjizierten (617).

In der Schweinepraxis wurde relativ wenig über Anaphylaxie-Fälle berichtet. Schockreaktionen bei Reinjizierten gehören durchaus nicht zu den Seltenheiten, doch werden sie vielfach übersehen, da der anaphylaktische Schock bei subkutaner Injektion des Serums meist verzögert nach einigen Stunden oder Tagen auftritt und nur selten tödlich endet (617).

Aus der Praxis werden von Fey und Mitarbeitern(242) zwei Fälle von Anaphylaxie beim Schwein beschrieben. In einem Fall erkrankten 18 Schweine schockartig nach Rotlaufserum-Therapie. Mittels Agargel-Diffusion und Immunelektrophorese konnte nachgewiesen werden, daß die Schweine vor der Therapie gegen Pferdeserum sensibilisiert waren. Im zweiten Fall handelte es sich um eine passive Anaphylaxie von Ferkeln, die anti-Pferd-Antikörper durch das Kolostrum der Mutter aufgenommen hatten, die 10 Wochen vor der Geburt mit Rotlaufserum behandelt worden waren.

Fey und Stürchler (243) berichteten ebenfalls über einen Fall von passiver Anaphylaxie bei Ferkeln nach Simultanimpfung. 10-15 Minuten später starb das zuerst geimpfte Tier, bald darauf alle anderen geimpften. Die Diagnose "passive Serum-Anaphylaxie gegen das Antigen Pferdeserum-Eiweiß" wurde durch den Nachweis zirkulierender präzipitierender Antikörper gesichert. Das Muttertier war im 2. Trächtigkeitsmonat si-

multan geimpft worden. Es müssen sich somit präzipitierende Antikörper gegen Pferdeeiweiß gebildet haben, die passiv mit dem Kolostrum auf die Ferkel übergangen.

Während der anaphylaktische Schock nur nach einer Zweitinjektion des gleichen artfremden Eiweißes eintritt, entsteht die Serumkrankheit dagegen erst im Anschluß an die einmalige Verabreichung eines artfremden Serums, die beim Menschen in der Regel ca. 7 bis 10 Tage nach der Serumgabe auftritt(318).

Von Schliesser und Buschmann (796) wurde ein Fall von Serumkrankheit beim Schwein nach Injektion von Rindergamma globulin beschrieben. Die Krankheit verlief bei nur mäßiger Temperaturerhöhung unter dem Bild eines Ganzkörper-Erythems mit gestörtem Allgemeinbefinden.

Als weitere Komplikationen nach Rotlaufschutzimpfungen sind Lähmungserscheinungen, Herztod, Impfabzesse stärkeren Grades, Verwerfensfälle und Sterben von Saugferkeln in den ersten Tagen nach der Impfung zu nennen (530).

Der Rotlauf-Adsorbat-Impfstoff muß subkutan in die lockere Subkutis des Ohrgrundes injiziert werden. Es ist sorgfältig darauf zu achten, daß der Impfstoff nicht unter die Fascie oder in den unmittelbaren Bereich des Ohrknorpels injiziert wird, da sich die Resorption in diesen schlecht durchbluteten Bezirken nur langsam vollzieht und unvollkommen bleiben kann. Eine subkutane Applikation an anderen Körperstellen, z.B. an der Innenfläche der Hinterschenkel, hat sich in der Praxis nicht bewährt. Die intramuskuläre Applikation darf nicht erfolgen. Eine Impfstoffmenge von 5 ccm ist bei Injektion in die lockere Subkutis des Ohrgrundes in der Regel nach 3-4 Wochen resorbiert. Ausbildung, Höhe und Dauer der Immunität sind u.a. von der Applikation des Impfstoffes abhängig (177).

Die Impfung trächtiger Sauen ist nur im ersten Drittel der

Trächtigkeit empfehlenswert. Impfungen zu einem späteren Zeitpunkt können zum Abort führen. Die Impfstoffdosis vermag einen Abort bei hochträchtigen Sauen nicht herbeizuführen, es ist vielmehr der Impfstoff als solcher, der ganz allgemein bei hochträchtigen Tieren vereinzelt Abort auszulösen vermag. Die Praxis hat gelehrt, daß Schweine, die in hochträchtigem Zustand einer Schutzimpfung gegen Rotlauf unterzogen wurden (sowohl mittels Simultanimpfung als auch durch Rotlauf-Adsorbat-Impfstoff) bald nach dem Abferkeln an Rotlauf erkranken können. Die Erklärung dafür ist, daß die durch das Kolostrum vom Muttertier abgegebenen großen Globulinmengen eine starke Antikörperverminderung beim Muttertier bedingen und dadurch eine erhöhte Anfälligkeit für die Rotlaufinfektion schaffen. Säugende Muttersauen sollen deshalb erst 5 Wochen post partum mit Rotlauf-Adsorbat-Vaccine geimpft werden.

Besonders gefürchtet ist der Ausbruch von Schweinepest als unangenehmste Folge einer Rotlaufschutzimpfung(653).

Im wesentlichen kommen vier Übertragungsmöglichkeiten in Betracht (940):

1. Die Übertragung der Schweinepest erfolgt durch die infizierte Impfnadel während der Impfung.
Geiger (282) konnte experimentell nachweisen, daß die Übertragung durch das mit der infizierten Nadel verunreinigte Serum sehr leicht möglich ist. Nach Nußbarg (651) genügen schon 0,15 ccm Virus, um 1 Liter Rotlaufserum zu verunreinigen und so für hunderte Schweine infektionstüchtig zu machen.
2. Die Schweinepest kann latent vorherrschen und durch die Rotlaufimpfung aktiviert werden. Bei unsachgemäßer Impfung wird sie auf andere Tiere übertragen (270).
Nach Sabella (772) tritt eine latent gewesene und durch Impfung aktivierte Schweinepest in einzelnen Beständen nur sporadisch auf im Gegensatz zu den Fällen, wo durch

die infizierte Impfnadel bzw. Impf Flüssigkeit mehrere Bestände explosionsartig erkranken.

3. Das Schweinepestvirus kann durch das Impfpersonal von einem Gehöft in das andere verschleppt werden (854).
4. Die gelieferten Rotlaufimpfstoffe können von Haus aus mit dem Schweinepest-Virus kontaminiert sein (940).

5.5 Impfung gegen die atypische Geflügelpest (Newcastle Disease)

Für die Immunisierung gegen die atypische Geflügelpest werden zwei Arten von Vaccinen - inaktivierte Impfstoffe und Lebendvaccinen - angeboten.

Eine passive Immunisierung mit Serum genesener Tiere ist für die allgemeine Praxis wenig geeignet, da sie relativ teuer und damit unwirtschaftlich ist (807).

Für die Herstellung inaktivierter Impfstoffe dienten ursprünglich Organe infizierter Tiere. Diese Vaccinen erwiesen sich zwar als unschädlich, hatten aber wegen des unregelmäßigen Virusgehaltes der verarbeiteten Organe eine unsichere Wirkung und erlangten für die Praxis der Geflügelpestbekämpfung keine Bedeutung (807).

Wesentlich bessere Erfolge wurden erzielt, nachdem virus-haltige Bruteier als Vaccinegrundlage dienten (104, 160).

In Deutschland wurde die erste brauchbare Vaccine von Traub (886, 887) entwickelt. Als Ausgangsmaterial benutzte er im bebrüteten Hühnerei gezüchtetes pathogenes Newcastle Disease-Virus, das mit Formalin inaktiviert und später an Aluminiumhydroxyd adsorbiert wurde. Diese Impfstoffe schützten nach Traub (887) noch in einer Dosis von 0,1 ccm bei einmaliger Injektion und Prüfung auf Immunität mit vollvirulentem

Virus 14 Tage post vaccinationem. 0,1 ml mußten mindestens 10^7 tödliche Virusdosen enthalten, da sich herausstellte, daß das Immunisierungsvermögen vom Virusgehalt abhing. Schäfer (784) entwickelte eine Adsorbatvaccine aus konzentriertem gereinigten Geflügelpestvirus. Diese Vaccine zeigte ein hohes Immunisierungsvermögen und erwies sich einfachen Adsorbatvaccinen gegenüber als überlegen, ihre Herstellung war jedoch zu teuer. Bei einer einmaligen Verabreichung von 0,5 ml je Huhn wurde ein guter Impfschutz erzielt.

Die Wirksamkeit einer Formoladsorbatvaccine hängt vor allem, abgesehen von der Eignung des verwendeten Virusstammes und der Qualität der Bruteier, von der Konzentration und Reinheit des verwendeten Ausgangsvirus, der Festigkeit der Adsorption und dem Grad der Inaktivierung des verwendeten Ausgangsvirus ab.

Im Gegensatz zu Traub (886, 887), der den gesamten Eiinhalt mit Ausnahme der Augen des Embryos zur Herstellung seiner Vaccine verwendete, nahmen Dedié und Starke (174) Eiflüssigkeit und Eihauteextrakt, nachdem sie festgestellt hatten, daß der Virusgehalt der Embryonen und Dotter sehr gering war. Fernerhin verminderten sie bei gleichbleibender Virusmenge den Aluminiumhydroxyd- und Formalingehalt der Vaccine und erreichten damit eine beachtliche Verbesserung des Traub'schen Impfstoffes hinsichtlich des immunisierenden Effektes.

Mit Geflügelpest-Adsorbatimpfstoff kann Geflügel jeden Alters geimpft werden.

Die Impfdosis beträgt für Hühner unter 3 Monaten 1 ml, für die älteren 2 ml und für Puten die doppelte Menge (240).

Dauer und Höhe des Immunitätsgrades sind außer von der Qualität der Vaccine deutlich abhängig vom Alter, dem Gesund-

heitszustand eines Tieres z.Zt. der Impfung und der Impfstoffdosis.

Traub (887) erreichte nach einmaliger Vaccination einen Impfschutz, der mindestens 8 Monate anhielt. Nach Schmidt (805) setzte der Impfschutz nach 7 bis 10 Tagen ein, der 6 bis 8 Monate bestehen blieb. Durch sorgfältige Auswahl des Ausgangsmaterials konnte ein Adsorbatimpfstoff hergestellt werden, der Hühner bis zum 17. Monat nach der Vaccination gegen eine massive Testinfektion zu schützen vermochte (805). U. Schmidt und D. Schmidt (802) erzielten mit einer Impfstoffmenge von 1 ml einen 3 bis 12 Monate anhaltenden Impfschutz. Höhere Impfdosen als 1 ml ergaben jedoch eine bessere Immunität (809). Der Geflügelpestschutzimpfstoff "Dessau" schützte gegen eine experimentelle Infektion mit 10^9 tödlichen Dosen. Die Immunität hielt mindestens 14 Monate an (666). Der Adsorbatimpfstoff behielt seine immunisierende Wirkung mindestens 2 Jahre. Eine vor 3 Jahren produzierte Vaccine zeigte die schlechteste Schutzwirkung. Nach Otta (666) sollte daher die Verwendbarkeitsdauer von Geflügelpest-Adsorbatimpfstoffen auf 2 Jahre festgelegt werden.

Die von Haupt und Geißler (330) durchgeführten Versuche zur Impfung junger Küken mit Adsorbatvaccine führte zu folgenden Ergebnissen: eine Impfstoffdosis von 0,5 ccm erwies sich als unzureichend, mit 1 ccm wurde eine Immunität mit ziemlicher Sicherheit erreicht. Der Mindestabstand zwischen Impfung und Eintritt der Immunität betrug 12 Tage; in kürzester Zwischenzeit war auch unter Verwendung von 2 ccm Impfstoff bei vier Wochen alten Küken die Immunität nicht mit Sicherheit zu erreichen. Eine Immunität wurde bis zum Alter von 8 Tagen nicht, wohl aber von 14 Tagen erreicht. Die Verimpfung von 1 ccm Impfstoff vertrugen 8 Tage alten Küken schlecht, 14 Tage alte Küken jedoch gut.

Während die Verträglichkeit der Geflügelpest-Adsorbat-vaccine als gut bezeichnet wurde (25, 666, 805, 887), erwies sich der durch sie erzielte Impfschutz in Gegenden mit enzootischer Verseuchung oder ständiger Neueinschleppung von Newcastle-Virus für die Bedürfnisse der Praxis als zu kurz (264).

Der beste Impfschutz trat nach zweimaliger Impfung auf (810). Als günstigsten Zeitpunkt für eine Zweitimpfung ermittelte Schneider (809) die 3. Woche nach der ersten Impfung. Adler und Mitarbeiter (9) verlängerten die Immunität nach Impfung mit abgetöteter Adsorbatvaccine durch Injektion von Lebendvirus als Zweitimpfung.

Mit Impfschäden nach Applikation inaktivierter Geflügelpestimpfstoffe ist kaum zu rechnen, da sie kein vermehrungsfähiges Virus enthalten.

Da der Impfstoff artgleiches Eiweiß enthält, sind keine allergischen Reaktionen zu befürchten.

Immunitätsdurchbrüche sind nicht selten auf eine Begleitinfektion zurückzuführen. In Gegenwart von Tuberkulose, Askariasis und Typhus gallinarum erfolgte eine um etwa 10 Prozent schlechtere Immunitätsbildung als in gesunden Kontrollbeständen (807).

Desweiteren sind die Ursachen von Impfdurchbrüchen zum großen Teil in der nicht genügenden Schutzwirkung der zur Verwendung kommenden Vaccinen zu suchen (829).

Ein Vorteil inaktivierter Impfstoffe gegenüber Lebendvaccinen besteht darin, daß es zu keiner Ausscheidung des Impfvirus kommt (887).

Ist jedoch der Impfschutz zu schwach ausgebildet, kann sich aber nach künstlicher und natürlicher Infektion das Infektionsvirus im Organismus vermehren und ausgeschieden werden, ohne daß klinische Erscheinungen zutage treten (803).

Die inaktives Virus enthaltenden Newcastle-Vaccinen werden

vorwiegend subkutan oder intramuskulär injiziert.

Nach intramuskulärer Injektion wurden an der Impfstelle leichte Schwellungen beobachtet, die auf die Reizung des Aluminiumhydroxyds zurückgeführt wurden (174).

Dedié und Starke schlugen aus zweierlei Gründen eine subkutan vorzunehmende Injektion vor: einmal, um die lokale Wirkung des Adjuvans auszuschalten, und zum anderen, um eine bessere Immunität zu erzielen. Nach intramuskulärer Verabreichung des Impfstoffes wurde eine schlechtere Immunität ausgebildet und niedrigere Hemmungstitier im Serum erreicht, als nach subkutaner Injektion (174).

In einem an sich wenig verseuchten Land ist mit den Formolvaccinen nur in Verbindung mit straff durchgeführten veterinärpolizeilichen Maßnahmen gegen Weiterverbreitung oder Neueinschleppung des Virus ein Erfolg zu erreichen (174).

In enzootisch verseuchten Ländern hat man sich deshalb den leicht und billig in großer Menge herstellbaren Lebendimpfstoffen zugewandt.

Es gibt eine große Anzahl von Geflügelpestimpfstämmen, deren pathogene Wirkung auf das Geflügel mehr oder weniger abgeschwächt ist, die aber ihre immunisierenden Eigenschaften beibehalten haben. Die Impfstämme sind entweder von Natur aus schwach pathogen oder sind durch intracerebrale Entenembryonenpassagen (546), durch Passagereihen im Chorio-Allantoissack bebrüteter Enteneier (51, 696), im Gehirn von Mäusen (533) und Hamstern (733) oder in Gewebekulturen (37) künstlich abgeschwächt worden.

Bei dem Newcastle-Virus unterscheidet man lentogene, mesogene und velogene Stämme. Letztere sind wegen ihrer hohen Pathogenität zur Impfstoffherstellung ungeeignet.

Bei den heute am häufigsten zur Herstellung von Lebendvaccinen verwendeten Stämmen handelt es sich um solche, die apatho-

gen oder nur schwach pathogen sind. Nach einer Aufstellung von Schneider (812) gehören zu den am meisten angewandten apathogenen Stämmen der Hitcher-B₁-, der F- und der La Sota-Stamm, zu den am meisten angewandten schwach pathogenen Stämmen der Hertfordshire-, der Beaudette-, der Mukteswar-, der Roakin- und der Haifa- oder Komarov-Stamm.

Im Hinblick auf den Grad der Abschwächung gibt es zwischen den Stämmen z.T. erhebliche Unterschiede (767). Die Verträglichkeit hängt, außer von dem Alter der Impflinge, von der Widerstandsfähigkeit der Hühnerbestände ab. So stellte Traub (890) fest, daß der "Beaudette-Stamm" von erwachsenem Geflügel in den USA gut vertragen wurde, dagegen in Südamerika alle experimentell infizierten Hühner tötete, und in Tübingen bei 30% der Impflinge schwere Lähmungen verursachte.

In Deutschland wird in chronisch verseuchten Gebieten ausschließlich mit dem lentogenen Hitcher B₁-Lebendimpfstoff vacciniert (59, 364, 473, 501, 525).

Die niedrige Virulenz des Hitchner B₁-Stammes bestätigten Hitchner und Johnson (368).

Als Ausgangsmaterial werden infizierte bebrütete Hühnereier verwendet.

Die meisten Lebendvaccinen werden heute lyophilisiert in den Handel gebracht. Als Lösungsmittel werden den lyophilisierten Vaccinen in Verbindung mit 20%igem Glycerin entweder Nährbouillon, physiologische Kochsalzlösung, destilliertes Wasser, Kasein oder Magermilch zugesetzt. Die Haltbarkeit der Lebendvaccinen hängt von der Infektionsfähigkeit des Virus ab, wofür Herstellungsart und Aufbewahrung von Bedeutung sind.

Lyophilisierte Vaccinen haben sich als sehr gut haltbar erwiesen. Solche Impfstoffe geben nach 12 Monate langer Lagerung bei -20°C ausreichend hohe Titer, wodurch eine gute Immunität erreicht werden kann. Rückgefrierung nach Auftauen

und Temperaturschwankungen von -20°C über -70°C auf wieder -20°C haben keine schädigenden Einflüsse auf die Vaccine-titer. Die Hitchner-B₁-Trinkwasser-Vaccine, ein lyophilisiertes Produkt, ist bei Kühlraumtemperatur 9 Monate, bei Zimmertemperatur jedoch nur 3 Monate haltbar (735).

Zur Immunisierung mit Lebendvaccinen sind verschiedene Methoden in Gebrauch, und zwar die intranasale (512), die intra-okuläre oder konjunktivale Verabreichung (159), oder der Impfstoff wird in Form mehrerer Einstiche in die Flügelhaut (Stick- oder Wing-Web-Methode) eingebracht (512). Diese Impfmethoden sind jedoch mit dem Nachteil behaftet, daß sie viel Zeit in Anspruch nehmen, Hilfspersonal benötigen, und sie nur von ausgebildeten Kräften durchgeführt werden können. Vorteilig ist dagegen eine Applikation in Sprayform oder über das Trinkwasser (302).

In praktischer Hinsicht ist die perorale Verabreichung des Impfstoffes über das Trinkwasser als besonders günstig anzusehen (107,917). Der Erfolg der Trinkwasser-Immunisierung hängt von folgenden Faktoren ab:

1. der Viruskonzentration und der Haltbarkeit des Virus im Trinkwasser,
2. der Verabfolgungsdauer,
3. dem Alter der Hühner.

Die Höhe des Virustiters im Trinkwasser ist von großer Bedeutung. Die beste antigene Stimulierung wird mit 10^6 - 10^7 LD₅₀ fürs Brutei pro ml Trinkwasser erreicht (285, 501). Virustiter von 10^4 LD₅₀ fürs Brutei geben unbefriedigende Resultate. Auf Eintagsküken sollen 10 ml virushaltiges Trinkwasser kommen, auf ein erwachsenes Tier 20 ml, wobei der Trockenimpfstoff in der doppelten Menge Wasser verabreicht wird, so daß die Behandlung von Hühnern nicht teurer ist als die von Küken. Die Verabfolgungsdauer beträgt 2 Stunden nach

vorherigem 4stündigen Wasserentzug oder 8-24 Stunden ohne vorherigen Wasserentzug. Die erste Art der Verabreichung ist empfehlenswerter (285). Winterfeld und Seadale (929) wiesen darauf hin, daß es für den Immunisierungserfolg günstig ist, wenn man Küken vor der peroralen Vaccination kurzfristig dursten läßt, damit noch in den ersten Stunden nach Aufstellen des virushaltigen Trinkwassers möglichst viele Tiere zur Vaccineaufnahme gelangen. Im allgemeinen rechnet man mit einer Lebensfähigkeit des Hitchner B₁-Virus im Trinkwasser bis zu 24 Stunden bei Wassertemperaturen von 38°C.

Weiterhin ist bei der Anwendung einer lyophilisierten Geflügelpest-Trinkwasser-Vaccine darauf zu achten, daß schon bis zu 24 Stunden vor der Vaccination dem Trinkwasser keinerlei andere Zusätze wie Arzneimittel, Desinfektionsmittel usw. beigegeben werden dürfen, da diese die Aktivität des B₁-Stammes ungünstig beeinflussen und die Vaccination unwirksam machen können (812).

Das Alter der Küken spielt insofern eine Rolle, als ältere Küken die Trinkwasser-Verabreichung besser zu vertragen und auch besser darauf zu reagieren scheinen. Bei Eintagsküken muß mit einer Mortalitätsrate von 3% gerechnet werden (285). Bei diesen Tieren kann, unabhängig von der Immunisierungsmethode, mit einer Teilimmunität 4-6 Tage post vaccinationem und einer Vollimmunität 10-14 Tage p.v. gerechnet werden (285, 812).

Der Haemagglutinationstiter im Blutserum, der bei der atypischen Geflügelpest aufgrund mathematisch-statistischer Untersuchungen von U. Schmidt und D. Schmidt (802) wertmäßig in direkter Abhängigkeit zu der durchschnittlichen Immunitätslage steht, war am 7. bis 9. Tag positiv (812), sank dann von der 3. Woche post vaccinationem ab (285) und erreichte nach etwa 8 Wochen den negativen Bereich (814).

Die Immunisierung von Küken im Alter von 2 Tagen bis 2 Monaten mit dem Hitchner-B₁-Stamm ergab, daß die Immunität später einsetzte und früher schwand, je jünger die Küken waren. Bei Küken im Alter von 2 Tagen bis zu einem Monat ist 2-4 Tage p.v., bei Küken im Alter von einem Monat 24 Stunden p.v. mit einer vollen Immunität zu rechnen. Die Dauer der Immunität wird auch bei älteren Tieren mit 3-6 Monaten p.v. angegeben. Testinfektionen ergaben, daß bereits nach 6 Wochen ein merklicher Immunitätsverlust eintreten kann. Wenn als Durchschnittsdauer für die Immunität bei älteren Küken 2 1/2 und 4 1/2 Monate angegeben werden, so dürften diese Werte bereits an der oberen Grenze liegen (285).

Nach Geißler und Krüger (285) schien eine zweimalige Immunisierung mithilfe der Trinkwasser-Methode im Alter von 4 Tagen und 4 Wochen gute Erfolge zu haben. Nach der Revaccination stiegen die Haemagglutinationshemmungstitier wieder an. Ein erster Immunitätsverlust trat gewöhnlich 9 Wochen nach der zweiten Impfung auf. Die Mortalitätsrate nach Testinfektionen in diesem Alter lag bei 1,5%.

Die Immunitätsdauer beträgt bei älteren Hühnern nach einmaliger Verabreichung zwischen 2 bis 6 Monaten (268, 812, 917).

Zur Verlängerung der Immunitätsdauer wird eine dreimalige Vaccinierung und zwar im Alter von 3-4 Tagen, 3-4 Wochen und 3-4 Monaten empfohlen (814). Die dritte Impfung sollte nicht zu einem unzweckmäßigen Zeitpunkt, nämlich kurz vor oder nach der Umstellung vorgenommen werden, da sie eine zusätzliche Belastung bedeuten würde und die Immunitätsbildung beeinflussen könnte. Erfolgt Monate später ein Eibruch mit einem virulenten Feldvirus, so hält die noch vorhandene Immunität dieser Belastung unter Umständen nicht stand (475).

Eine gute Gewähr für einen länger andauernden Impfschutz bot die kombinierte, konsekutive Schutzimpfung mit Hitchner B₁-

Vaccine und Adsorbatvaccine nach Traub (364, 501).

Eine besondere Bedeutung erlangt die Trinkwasser-Vaccinierung in Großbeständen als Notimpfung, da die sofortige Verabreichung der Vaccine in diesem Fall von ausschlaggebender Bedeutung sein kann (59).

Nach Hitchner und Johnson (368) wurde bei 39 Tage alten Küken nach 24 Stunden bereits Promunität (durch Interferenz mit einem Feldvirus) festgestellt.

Zahlreiche Untersuchungen wurden über die vererbte passive Immunität des Huhnes durchgeführt (54). Die Dauer der kongenitalen, passiven Immunität wird allgemein mit 4 Wochen angegeben.

Während einerseits selbst nach dreimaliger Vaccinierung der Muttertiere bei den Küken dieser Hühner keine für die Praxis ausreichende Immunität erzielt werden konnte (740), war in anderen Fällen schon nach einmaliger Impfung eine deutliche Immunität nachzuweisen, die eine Infektion mit pathogenen Viren zu verhindern vermochte (54, 97, 98, 188, 189).

Die zur Brut bestimmten Eier sollten möglichst von Hühnern stammen, die vor nicht weniger als 3 Monaten mit Lebendimpfstoff immunisiert worden sind. Werden Eier 6 Monate nach der Immunisierung der Elterntiere zur Brut verwendet, so ist bei den Nachkommen mit einer kongenitalen, passiven Immunität nicht zu rechnen. Küken von Hühnern, die eine natürliche Infektion überstanden haben, scheinen einen höheren Immunitätsgrad zu besitzen als solche, die mit Lebendimpfstoff immunisiert worden sind (285).

Die aerogene Immunisierung mit apathogenen Stämmen ist bei Küken besonders wirksam (94).

Besondere Sorgfalt muß auf die Viruskonzentration gelegt werden. Außerdem sind Spezialapparaturen zur Zerstäubung des Prä-

parates und ein hermetisch abgeschlossener Raum erforderlich (742).

Der Vorteil der Vernebelung des Impfstoffes liegt darin, daß das Virus durch die Inhalation auf eine große Fläche von Zellverbänden in die Lunge gelangt, sich dort anreichern und eine reichliche Antikörperbildung in Gang bringen kann (376, 448).

Impfreaktionen und Mortalität traten umso häufiger auf, je höher die Raumtemperatur lag. Während bei niedrigen Temperaturen respiratorische Symptome vorherrschten, wurden bei über 30°C zentralnervöse Störungen beobachtet (401, 407, 844).

Die Wirksamkeit der Trinkwasservaccine ist im Hinblick auf die Dauer der Immunität geringer als bei der intranasalen Anwendung desselben Stammes oder der Adsorbatvaccine (806). Schmidt (806) stellte fest, daß die Immunitätsdurchbrüche 6 Monate nach der Impfung mit dem B₁-Stamm bei den Gruppen von Küken, die durch intranasale Instillation geimpft worden waren, 2,3% betrugten, während sie bei den Gruppen, die über das Trinkwasser vacciniert worden waren, 26% ausmachten. 14 Tage nach der Impfung hatten sich 87,3% der intranasal gegenüber 80,3% der peroral vaccinierten Küken als immun erwiesen.

Die Trinkwasservaccinierung wurde nach Bendheim (59) in Großbeständen während der Legeperiode mehr Anwendung finden, bestünden nicht einige Unklarheiten bezüglich der Wirkung dieser Impfmethode speziell auf die Legeleistung. Hitchner und Johnson (368) gaben an, daß kein signifikanter Abfall der Legeleistung erfolgte. Nach Geißler und Krüger (285) trat ein 10 bis 15%iger Rückgang der Eiproduktion ein. Fritzsche und Gerriets (268) sahen eine geringe Beeinträchtigung der Legeleistung für die Dauer von 7 bis 20 Tagen.

Nach intranasaler Applikation berichteten Doll und Mitarbeiter (187) über einen 20 bis 50%igen Leistungsrückgang in Legeherden. Als sehr gut verträglich hinsichtlich der Legeleistung erwies sich die Lebendvirus-Adsorbatvaccine "Galivac" der Behringwerke. Dieser Impfstoff besteht aus lebendem, lyophilisiertem B₁-Virus, das erst vor Gebrauch an das im Lösungsmittel enthaltene Aluminiumhydroxyd adsorbiert wird. "Galivac" kann zur Revaccination bei Hühnern jeden Alters angewandt werden, ist bei Legehennen gut verträglich und führt weder zu einer Verzögerung des Leistungsanstieges bei Anwendung unmittelbar vor dem Legebeginn, noch zu einem vaccinebedingten Leistungsknick bei Verimpfung während der Legeperiode (64).

Über Komplikationen in Form von Todesfällen und Erkrankungen berichtete Krauss (475). 36.000 Hühner waren als Junghennen dreimal jeweils mit Hitchner B₁-Trinkwasservaccine geimpft worden, das letzte Mal im Alter von 18 Wochen kurz vor dem Umstallen und 3 Monate vor der Erkrankung. Tiere in 2 und 6 Hallen litten an Schnupfen und Durchfällen. Die Mortalität durch akute fibrinöse Leibeshöhlenentzündung betrug 2,9 bzw. 4,6%. Innerhalb eines Tages sank die Legeleistung von 84,0% auf 79,2%; vereinzelt wurden Windeier beobachtet. Als Ursache dieser Komplikationen wurde eine Infektion mit einem velogenen Newcastle-Virus angesehen. Die Diagnose konnte durch Virusisolation, durch den Haemagglutinationshemmungstest und den Tierversuch gesichert werden. Da für die Tiere in den anderen Hallen wegen der langen zurückliegenden Trinkwasservaccination eine besondere Gefahr bestand, wurde eine Notimpfung des gesamten Bestandes einschließlich der erkrankten Tiere mit Trinkwasservaccine durchgeführt, über deren Ergebnisse Bendheim (59) ausführlich berichtete. Aufgrund seiner Beobachtungen können Legehennen-Herden in voller Produktion mit Hitchner-B₁-Trinkwasservaccine revacciniert werden, ohne daß ein nennenswerter Leistungsrückgang zu befürchten ist; fernerhin kann bei Legehennen, die eine Basis-

Immunität besitzen, ein einwandfreier Impfschutz durch die Trinkwasserimpfung erzielt werden, wenn diese sachgemäß durchgeführt wird.

Gross (308) berichtete über Pericarditiden bei Küken, die mit B₁-Vaccine geimpft worden waren und fanden als Ursache pathogene Escherichia coli-Stämme.

Zu den apathogenen Newcastle-Stämmen, die in chronisch verseuchten Gebieten eingesetzt werden, gehören neben dem Hitchner-B₁-Stamm der Stamm "F" von Asplin (20) und der Stamm La Sota. Auch sie werden von Küken gut vertragen. Der durch sie erzeugte Impfschutz ist jedoch schwächer als der durch Adsorbatvaccinen oder schwach pathogene Impfstoffe hervorgerufene, so daß auch bei ihnen wiederholte Impfungen notwendig sind (240).

Bei Vergleichen zwischen dem B₁- und La Sota-Virus induzierte letzteres nach oraler oder nasaler Applikation höhere Antikörper als das B₁-Virus (67, 245). Eine intramuskuläre Verabreichung beider Impfstoffe erbrachte den geringsten Impferfolg (67).

Die mesogenen (schwach pathogenen) Stämme kommen nur für über 6 Wochen alte Tiere und für Legehennen außerhalb der Legezeit infrage.

Diese Impfstoffe sollten fernerhin nur bei akuter Verseuchung großen Ausmaßes angewandt werden, wobei die Impflinge von Küken und ungeimpften Tieren streng zu trennen sind (807).

Der bekannteste mesogene Lebendvaccinestamm ist das Beaudette-Virus, mit dem gute immunisierende Erfolge erzielt wurden (53). Richter (744) sah jedoch nach Verimpfung von Beaudette-Virus Lahmheit und ungünstige Beeinflussung der Legeleistung. Um diese Nachteile zu mindern, verabreichte er eine Woche vor der Hauptimpfung mit Beaudette-Virus Küken und Legehennen intranasal einen Tropfen der weniger virulenten Hitchner-Vaccine.

Zagar und Pomeroy (951) sahen nach Impfung mit Lebendvirus klinische Symptome und Abfall der Legeleistung.

In verschiedenen, dauernd mit Newcastle-Disease verseuchten Ländern wird zur Vaccinierung das Hertfordshire-Virus (H-Virus) verwendet. Es wurde 1933 in Hertfordshire während eines Geflügelpestausbruches isoliert (393). Von Heinig und Schmidt (352) durchgeführte Immunitätsversuche mit dem H-Virus erbrachten, daß der absolute Schutz bei älteren Hühnern ab 6. Tag post vaccinationem gegen eine massive Infektion einsetzte. Bei einwandfrei gesunden, über 13 Wochen alten Tieren war der Schutz am 3. Tag post vaccinationem nahezu 100%ig (134, 352). Heinig und Schmidt (352) konnten bis zum 4. Tag nach der Impfung keine Antikörper im Serum feststellen, dann erfolgte ein gleichmäßiger Anstieg. Am 12. Tag p.v. erreichte der Haemagglutinationshemmungstiter die Höhe von 4^{-4} und blieb bis zum 21. Tag konstant. Bis zu 5 Monaten betrug der Titer einheitlich 4^{-3} , dann wurden unterschiedliche Werte ermittelt. Die Bildung von haemagglutinationshemmenden Antikörpern scheint nach Heinig und Schmidt (352) vom Vorhandensein des Virus in den Organen abhängig zu sein. Kurze Zeit, nachdem das Virus aus den Organen verschwunden war, hörte die Antikörperbildung auf. Der Haemagglutinationstiter blieb monatelang konstant und betrug im 9. und 12. Monat 4^{-1} . Er ist jedoch kein absoluter Maßstab für die Immunitätslage des Organismus. Nach Heinig und Schmidt (352) betrug der Impfschutz mindestens 13 Monate.

Weitere von Heinig und Schmidt (352) durchgeführte Versuche führten zu der Erkenntnis, daß bei Verabreichung eines pathogenen und apathogenen Stammes Interferenz zwischen beiden eintreten kann. Selbst Spuren des pathogenen (Posen-) Virus genügten, um relativ große Mengen des H-Virus völlig auszuschalten. Diese Tatsache ist für den praktischen Einsatz der Lebendvaccine von besonderer Bedeutung. In ansteckungsverdächtigen oder gar kranken Beständen, in denen der Lebendimpfstoff auch zur Anwendung gelangen kann, muß daher bei der Impfung für jedes

Tier eine frisch sterilisierte Nadel verwendet werden.

Ganz anders als erwachsene Hühner verhielten sich Küken gegenüber dem H-Virus. Eine Impfung in den ersten Lebenstagen führte bei fast 100% der Tiere zu schweren Erkrankungen mit tödlichem Ausgang (352, 512, 756). Mit zunehmendem Alter stiegen die Zahl der überlebenden Tiere, die Häufigkeit des Auftretens haemagglutinationshemmender Antikörper und, von der 3. Lebenswoche beginnend, die Zahl der eine Reinfektion überlebenden Tiere an. Das für die Impfung geeignete Mindestalter wurde mit dem 40. Lebentag erreicht (352).

Empfängliche Küken, die mit vaccinierten Alttieren in Kontakt gebracht wurden, infizierten sich nicht, dagegen war dies beim Zusammenbringen mit gleichaltrigen Küken, die nach Virusverabreichung erkrankt waren, fast stets der Fall. Heinig und Schmidt (352) konnten die Ursache des Zustandekommens dieser natürlichen Infektion nicht erklären.

Eine Impfung von Küken vaccinierter Hühner erscheint zwecklos, weil offenbar das Vorhandensein aus dem Eingelb stammender Antikörper das Haften des Virus und damit die Ausbildung einer Immunität verhindern würde (53, 187).

Bei Anwendung einer Lebendvaccine sind im Hinblick auf mögliche Impfkomplicationen die pathogenen Eigenschaften des Impfvirus von ganz entscheidender Bedeutung. Heinig und Schmidt (352) prüften daher als erstes die klinischen Reaktionen gesunder erwachsener Hühner nach Verabreichung des H-Virus. Das Allgemeinbefinden blieb unbeeinflusst. Am 6. Tag post vaccinationem wurde das Maximum der Temperaturkurve ($42,6-43,0^{\circ}\text{C}$) erreicht, wobei auch in dieser Zeit die Legetätigkeit vermindert war. Dieser Befund stand im Einklang mit Berichten anderer Autoren (184, 196, 951).

Die Eier, die zwischen dem 5. und 9. Tag post vaccinationem gelegt worden waren, erwiesen sich als schlecht befruchtet

und zeigten ein mäßiges Schlupfergebnis; teilweise wurden auch Mißbildungen beobachtet (352, 801, 804).

Impfschäden in Form von Paresen und Paralyseu vornehmlich der Beine wurden von einigen Wissenschaftlern beschrieben (184, 196, 352, 774).

Die von Salyi und Hodosy (774) in Ungarn vorgenommenen Untersuchungen über die Ätiologie der Lähmungen zeigten, daß diese meist durch das Hertfordshire-Virus selbst verursacht wurden. Sie wiesen jedoch auch die Möglichkeit nicht von der Hand, daß in einzelnen Geflügelbeständen gelegentlich auch das Straßenvirus der Geflügelpest Lähmungen nach der Impfung mit der H-Vaccine hervorrufen könne.

Im Zentralnervensystem von den nach der Vaccination gelähmten und nach Tagen getöteten Hühnern gelang es, mithilfe von Infektionsversuchen an Hühnerembryonen und Junghühnern das H-Virus nachzuweisen. Bei den gelähmten Hühnern wurde eine nicht eitrige, lymphocytäre Encephalomyelitis festgestellt. Die Schwere der entzündlichen Veränderungen im Zentralnervensystem und ihr verhältnismäßig frühzeitiger Eintritt deuten auf die erhöhten neurotropen Eigenschaften des H-Virus hin.

Für die Lebendimpfung gegen die atypische Geflügelpest ist die Auswahl der Impfstämme hinsichtlich der Virusausscheidung von entscheidender Bedeutung.

Nach jeder Applikation von lebendem Virus ist für eine gewisse Zeit mit der Ausscheidung zu rechnen. Das Virus wird mit dem Kot, dem Nasensekret und - bei Legehennen - mit den Eiern ausgeschieden.

Das H-Virus wurde bei den geimpften Hühnern am 3. Tag post vaccinationem in der Lunge, Leber, Milz, dem Gehirn und in den Nieren nachgewiesen. Am 9. bis 10. Tag waren die Organe wieder virusfrei (352).

Die Dauer der Virusausscheidung über den Kot wird allgemein

mit 3 Wochen angegeben (917, 951).

Nach Schneider (812) wurde der lentogene B₁-Stamm von geimpften Küken in solcher Menge und Aktivität ausgeschieden, daß zugesetzte unbehandelte Kontrolltiere zu einem großen Teil eine nachweisbare Immunität erwarben.

Mit dem Kot konnten 54% und mit dem Nasensekret 49% der zur Prüfung verwendeten Küken infiziert werden. Besonders infektiös waren Kot und Sekret vom 9. bis 12. Tag post vaccinationem (352).

Zargar und Pomeroy (951) fanden bei 68% der vaccinierten Hühner Virus im Eidotter. Nach Hallauer und Seidenberg (314) ist eine Übertragung des Impfvirus durch den Deckakt möglich.

Fritzsche (267) ist der Ansicht, daß eine Virusausscheidung des lentogenen Hitchner-Stammes, bedingt durch die ausreichende Stabilität seiner verminderten Pathogenität, für die Umwelt ungefährlich sei.

Bei den für die Impfung verwendeten mesogenen Stämmen muß jedoch die Möglichkeit einer Verbreitung durch Ausscheidung als erwiesen gelten (352).

Durch die Virusausscheidung kann die Übertragung des Virus auf ungeimpfte, in ihrer Widerstandskraft geschwächte Tiere und besonders auf Küken zu Verlusten an Geflügelpest und Verschleppungen des Virus in andere Bestände führen (182).

Bei neuen Seuchenausbrüchen konnten häufig Impfvirusstämme isoliert werden (106, 184, 663, 757).

Bei Lebendimpfstoffen, die aus dem bebrüteten Hühnerei hergestellt werden, ist eine Fremdvirusausscheidung mit all den Erregern möglich, die beim Huhn transovariell übertragen werden. Neben Salmonellen und Erregern aus dem PPLO-Formenkreis können in Hühnereiern vor allem Geflügelviren enthalten sein. Die wichtigsten sind die Leukoseviren, das Newcastle-Virus, das Virus der infektiösen Hühnereibronchitis, das Psittako-

se-Ornithose-Virus und das Virus der ansteckenden Kücken-encephalomyelitis (127, 128, 236, 879). Die Isolierung des CEL0-Virus gelang aus latent infizierten Hühnereiern (157, 945) und Gewebekulturen auf der Basis von Hühnerembryonen und Kükennierenzellen (125, 150). Versuche Ahmed's (11) zeigten, daß für die Verbreitung der aviären Adenoviren dem Ei große Bedeutung zukommt. Das gleiche gilt für das GAL-Virus, das ebenfalls zur Adenovirusgruppe gehört und eine latente Hühnerinfektion verursachen kann (449). Wagner und Enders-Ruckle (913) isolierten aus embryonierten Eiern ein Parainfluenza-II-Virus.

Von einer Übertragung der visceralen Lymphomatose durch Newcastle-Lebendvirusvaccinen und umgekehrt von Newcastle-Virus durch Geflügelpocken- und Laryngotracheitis-Vaccinen wurde von einigen Autoren berichtet (127, 950).

Werden Lebendimpfstoffe gegen Viruserkrankungen des Geflügels aus bebrüteten Hühnereiern hergestellt, ist eine durch die transovarielle Übertragung mögliche Fremdvirusbeimengung insofern besonders gefährlich, da die Impflinge wieder Hühner sind.

Der beste Weg, die Gefahr einer Verunreinigung mit den oben erwähnten Erregern zu vermeiden, ist die Herstellung von Impfstoffen über Zellkulturen aus nicht vom Geflügel stammenden Geweben. In Zellkulturen lassen sich latente Infektionen schnell erfassen und bei Verwendung von permanenten Zellstämmen, die aus primär keimfreien Geweben stammen, scheidet eine Fremdviruskontamination von vorneherein aus.

Das Newcastle-Virus vermehrte sich in Ehrlich-Aszites-Zellen (632), in HeLa-Zellen (38) und in menschlichen Nieren- und Amnionzellen (315, 316). Durch Kilham (433) gelang die Vermehrung im Gehirn von Säuglingsmäusen, durch Reagan und Mitarbeiter (733) im Gehirn des Syrischen Goldhamsters.

Bei der quantitativen Bestimmung von Newcastle-Virus-Vaccinen erzielten Eissner und Siegert (226) mit Goldhamstern brauchbare Ergebnisse. Durch Adaption des Newcastle-Virus an das Gehirn neugeborener Kaninchen verminderte sich seine Pathogenität für das Huhn. Nach der 21. Kaninchenpassage erkrankten empfängliche Küken nicht mehr, zeigten sich aber immun gegenüber virulentem Virus (624). Mit Rinder-Nieren-Zellkulturen wurden unterschiedliche Erfolge erzielt (39, 770). Dagegen vermehrte sich der apathogene Hitchner B₁-Stamm in Schweinenierenzellen sehr gut (567, 615, 684). Der Virusvermehrung lief ein zytopathogener Effekt parallel, der zur vollständigen Kulturzerstörung führte. Versuche Mayr's (567) zeigten, daß für eine optimale Virusernte die Virus-Animpfmenge und der Zeitpunkt der Ernte entscheidend sind; die Ernte muß in einer Zeit erfolgen, in der die Kultur höchstens zur Hälfte zerstört ist. Eine Steigerung der Virulenz fand nicht statt (567, 684). Das über Schweinenierenkulturen gezüchtete Newcastle-Virus eignete sich gut zur Trinkwasservaccinierung und schützte Küken 8, 10 bzw. 12 Wochen post vaccinationem vor einer massiven Testinfektion; der Impfschutz hielt mindestens 3 Monate an (615).

In der modernen Wirtschaftsgeflügelzucht wächst aufgrund der kurzfristigen Bestandserneuerung und der Vielzahl der bis zum Beginn der Legetätigkeit notwendigen Vaccinationen das Interesse an Kombinationsimpfungen, die eine spürbare Vereinfachung des recht umfangreichen Vaccinationsprogrammes herbeiführen.

Da in der Geflügelseuchenprophylaxe die Verwendung von Lebendvaccinen zunehmend an Bedeutung gewinnt, erhebt sich die Frage, inwieweit bei kombinierter Anwendung zweier verschiedener Virusantigene Erscheinungen der Interferenz oder Reaktivierungen auftreten können. Über Wert und Unwert einer derartigen Doppelimpfung kann daher nur nach einge-

hender Prüfung der Einzelkomponenten oder der Antigenkombination entschieden werden.

Die bisher interessantesten und genauer untersuchten Kombinationsmöglichkeiten für Zweifach-Impfungen bestehen in den Verbindungen von abgeschwächtem Newcastle-Disease-Virus mit Bronchitis-Stämmen bzw. Hühner- oder Taubenpocken-Virusstämmen.

Interferenzerscheinungen des Newcastle-Virus mit dem Virus der Infektiösen Bronchitis wurden von Hanson und Mitarbeitern (319, 320, 321) beobachtet. Die geimpften Hühner zeigten keine klinischen Erscheinungen, entwickelten nur niedrige Antikörpertiter und die Mortalität war geringer gegenüber den nur mit Newcastle-Virus behandelten Tieren. Die Interferenz war am deutlichsten, wenn das Bronchitis-Virus im Überschuß verimpft worden war. Die Entwicklung der Interferenz soll hauptsächlich auf der schnelleren Entwicklung des Bronchitis-Virus beruhen (319). Auch in Küken interferierte das Virus der Infektiösen Bronchitis mit dem des Newcastle-Virus. Wurden beide Virusstämme im Abstand von 24 Stunden appliziert, hielt dieses Phänomen 16 bis 21 Tage an (321).

Küken, die nur mit einer Newcastle-Virus-Vaccine geimpft wurden, wiesen eine bessere Immunität nach einer massiven Infektion mit einem Newcastle-Virusstamm auf, als die kombiniert mit Newcastle-Virus und Bronchitis-Virus geimpften Tiere (878).

Über die Verträglichkeit von Kombinationsimpfstoffen gegen die atypische Geflügelpest und Geflügelpocken wird im nächsten Kapitel unter 5.6 berichtet.

5.6 Impfung gegen Geflügelpocken

Eine aktive Immunisierung gegen Geflügelpocken wird mit Lebendimpfstoffen auf der Basis von Hühnerpockenvirus-, Taubenpockenvirus- und Putenpockenvirusstämmen durchgeführt.

Neben der aktiven Immunisierung hat es nicht an Versuchen gefehlt, gegen Hühnerpocken auch passiv mittels Immuneserum zu immunisieren (540). Die Ergebnisse mit dieser Methode befriedigten weder in prophylaktischer noch therapeutischer Hinsicht.

Die ersten aktiven Immunisierungen von Hühnern mit Taubenpockenvirusstämmen (T-Stämme) haben 1925 De Blicck und van Heelsbergen (348) in Holland mit ihrem "A n t i - d i p h t e r i n " durchgeführt.

Wenige Jahre später wurde in Deutschland ein Taubenpockenimpfstoff entwickelt, der nach follikulärer Impfung bei Hühnern nicht zur Generalisierung führte und bei experimenteller und natürlicher Infektion einen Schutz gewährte (50, 216, 958).

Als Grundlage für die Impfstoffe auf der Basis eines Taubenpockenvirus eigneten sich einmal bestimmte originäre Taubenpockenstämmen und zum anderen sogenannte bipathogene Hühnerpocken-Virusstämmen (H-Virus), die durch fortlaufende Taubenpassagen ihren H-Faktor verloren und sich in ein T-Virus umgewandelt hatten.

Durch die Züchtung des Taubenpockenvirus auf der Chorioallantoismembran versprach man sich eine stärkere Antigenanreicherung und sterile Gewinnung eines verbesserten Impfstoffes, der dem auf der Taube gezüchteten überlegen sein sollte (941). Nach Hartwigk (322, 323, 325) ist jedoch der über die Taube gewonnene Impfstoff dem Ei-Impfstoff hinsichtlich der Ausbildung von Impfpocken und des damit verbundenen Effektes überlegen.

Mit der Züchtung von Geflügelpockenviren auf Gewebekulturen wurden neue Wege auf dem Gebiet der Geflügelpockenimpfstoffherstellung beschritten (202, 565). Mayr und Kalcher (565) wiesen nach, daß sich Hühnerembryo-fibroblasten-Kulturen gut für die Züchtung von Hühner-, Tauben- und Kanarienspockenviren eigneten. Durch Adaptierung auf diese Kulturen wurden die einzelnen Pockenstämmen vermehrungsfreudiger und erreichten Titer, die eine Impfstoffherstellung ermöglichten.

Entscheidend für die Wirksamkeit der heute gebräuchlichen, entweder über die Taube, das bebrütete Hühnerei oder über die Gewebekultur hergestellten Hühnerpocken vaccinen ist die Menge an vermehrungsfähigen Taubenpockenvirus-Einheiten pro ml Vaccine. Da das Taubenpockenvirus eine sehr schwache Virulenz für das Huhn besitzt, müssen die Impfstoffe einen hohen Virusgehalt, der über 10^5 Ei-ID₅₀/ml liegt, aufweisen (563, 730).

Nach den Untersuchungen von Mayr (563), Mayr und Wittmann (556) ist die Gefährdung des Huhnes nach einer Pockenschutzimpfung mit Taubenpockenvirus gering. Selbst mit hohen intravenösen Dosen war es beim Eintagsküken nicht möglich, eine Generalisierung hervorzurufen. Die Pathogenese verläuft ganz anders als bei Hühnerpocken-Stämmen. Das Virus vermehrt sich nur an der Inokulationsstelle und führt zur Ausbildung lokaler Pocken. Von dort gelangt es in das Blut, wo eine folgende Vermehrung in den primär affinen Organen Leber und Knochenmark nicht stattfindet.

Eine zweite Viraemie unterbleibt und eine Generalisierung ist deshalb nicht möglich.

Daraus ergibt sich die Anwendung von T-Stämmen für die Praxis:

1. zur prophylaktischen Impfung,
2. zur Notimpfung in verseuchten Beständen.

Taubenpockenvirus-Impfstoffe können bei Hühnern jeder Altersklassen, auch Eintagsküken, Legehennen, wie kurz vor der Legeperiode stehender Hühner Verwendung finden.

Die Notimpfung ist das Mittel der Wahl für den Einsatz von T-Stämmen, weil eine therapeutische Behandlung pockenkranker Tiere zweifelhaft ist. Nur die Notimpfung kann den Seuchenverlauf abkürzen, und die noch nicht von der Seuche erfaßten Tiere vor der Krankheit schützen. Drei Wochen post vaccinationem kommt es gewöhnlich zum Erlöschen der Seuche.

Für die Immunität, wie sie sich nach einer Schutzimpfung entwickelt, gelten die gleichen Vorstellungen wie bei der natürlichen Pockenerkrankung, da die Impfung mit lebendem Virus durchgeführt wird. Das Impfvirus kann sowohl auf die humoralen wie zellständigen Abwehrmechanismen Einfluß nehmen. Je nach Virusstamm und Virusart werden diese mehr oder weniger stimuliert (563).

Die Immunitätsbildung nach einer Schutzimpfung mit T-Stämmen wird hauptsächlich durch das in der Haut an der Impfstelle vermehrende Virus angeregt. Je stärker sich dieses Virus vermehrt, umso besser ist die nachfolgende Immunität (730). Hierfür ist ausschlaggebend:

1. Die Zahl der angegangenen Impfpocken und
2. der qualitative Grad ihrer Entwicklung.

Aus diesem Grunde ist für eine Impfung mit T-Stämmen nur die Federfollikelmethode geeignet. Von Bengelsdorff und Engel (60) durchgeführte Versuche ergaben, daß das Impfvirus nach Entfiederung von ca. 15 Federfollikeln am Unterschenkel unbedingt mit den empfänglichen Schichten der Haut oder des Federfollikels in Berührung kommen muß, um eine gute immunogene Wirkung zu erzielen. Das Impfinstrument soll nach den Autoren für die Wirkung der Impfung nicht ausschlaggebend sein.

Die Impfreaktion in Form einer Pockenherdbildung tritt nach 4 Tagen auf, erreicht nach 6 bis 7 Tagen ihren Höhepunkt

und ist nach etwa 14 Tagen verschwunden (85).

Eine Ablesung der Impfreaktion 8-10 Tage post vaccinationem bei mindestens 10% wahllos eingefangener Hühner gehört zu einer sachgemäß durchgeführten Impfung. 11-20 Impfpocken gelten als sehr gute, 6-10 Impfpocken als ausreichende und 0-5 Impfpocken als ungenügende Reaktion. Die Anzahl von Nichtreagenten oder schwachen Reagenten darf 5% nicht überschreiten (326).

Diese aufwendige und zeitraubende Federfollikelmethode durch einfachere Impfverfahren zu ersetzen, gelang Goldhaft (298), indem er die entfiederten Follikel einsprayed und damit bei Küken gute Erfolge erzielte. Eine von ihm durchgeführte Trinkwasservaccination verlief negativ. Müller (639) erreichte mit der Wing-Web-Methode gute Immunität. Vaccinen auf der Basis von T-Stämmen sollen eine 6 Monate andauernde Immunität gewährleisten (563).

Die Immunität des Huhnes nach der T-Impfung ist partiell, d.h. es erfolgt eine Reaktion, die allerdings schnell abzunehmen hat, nicht zur Generalisation führen darf und nach 2 bis 3 Wochen völlig verschwunden sein muß (85).

Die erste serologische Antwort auf die Impfung erfolgte in der Regel 10-12 Tage post vaccinationem (563) und erreichte zwischen dem 21.-40. Tag ihren Höhepunkt (99). Die Antikörperbildung erfolgte langsamer und zögernder als mit H-Stämmen (563).

Schutzimpfungen mit Putenpockenvirus-Stämmen (P-Stämme) sind erst in den letzten Jahren in Ungarn und Rumänien durchgeführt worden (872).

Nach Mayr (574) ist das Putenpockenvirus heute als selbständige Virusart der Subgruppe Geflügelpockenviren anzusehen. Seit 1957 werden P-Stämme zur Impfstoffherstellung verwendet (34, 35, 36). Nach Suhaci und Mitarbeitern (872) immunisierten Putenstämme nicht genügend gegenüber der Infektion mit Hühnerpockenvirus, hingegen erzeugte das Putenpockenvirus gegenüber den homologen Stämmen und den

Taubenpockenvirusstämmen bei Truthühnern einen ausreichenden Impfschutz. Originäres Putenpockenvirus besitzt eine starke Virulenz und führt meist zur Generalisation. Man suchte deshalb das Putenpockenvirus künstlich durch Passagen in Hühnerfibroblasten-Kulturen oder auf Tauben abzuschwächen.

Eine belastungsfähige Immunität tritt etwa ab 20. Tag p.v. ein und bleibt für mindestens 12 Monate bestehen (32).

Die Applikation erfolgt durch die Wing-Web-Methode.

In Gebieten, wo gegen die Geflügelpocken mit Hühnerpockenvirus geimpft wird, kann dieser Impfstoff auch für Puten angewandt werden, da das Hühnerpockenvirus eine breitere antigenetische Wirksamkeit hat als das Putenvirus, auch verläuft die Reaktion weniger heftig als nach Impfung mit Putenpockenvirus (85).

Eine sichere Immunisierung gegen die Kanarienvogelpocken scheint nach Mayr und Mitarbeiter (577) nur mit homologem Kanarienvogelpockenvirus möglich zu sein. Da inaktiviertes Kanarienvogelpockenvirus nicht ausreichend immunisierte, wurde virulentes Feldvirus durch Dauerpassagen in Hühnerembryofibroblasten-Kulturen so abgeschwächt, daß es sich als Impfvirus eignete (327, 577). Die Virulenzabschwächung durch Serienpassagen in den Hühnerembryofibroblasten-Kulturen verlief sehr langsam. Der Attenuierungsvorgang im Verlauf der Passagen wurde durch kutane und intramuskuläre Impfung an etwa 9-12 Monate alten gesunden Kanarienvögeln überprüft. Nach der 150. Passage starben noch 70% der intramuskulär geimpften Tiere, während alle kutan geimpften Vögel überlebten. In den folgenden Passagen trat ein Phänomen auf, das auch bei Attenuierungsversuchen mit anderen Viren bekannt ist. Passagen mit deutlich verringertem Virulenz standen Passagen mit erhöhter Virulenz gegenüber. Bei der 223. Passage starben nach intramuskulärer Impfung z.B. nur noch 33% und die kutan geimpften Tiere überlebten, während bei der 288. Passage 90% der intramuskulär und 40% der kutan geimpften Tiere starben. Nach Mayr und

Mitarbeitern(577) waren einerseits die Heterogenität der Viruspopulation, die bei den Passagen zu laufenden Umschichtungen führte, und andererseits die Empfänglichkeit der angehäuften Versuchstiere die wichtigsten Gründe für dieses unterschiedliche Verhalten. Mit der 374. Passage schien die Virulenz des Virus erstmals stark und nachhaltig abgenommen zu haben. Die prophylaktischen Impfungen mit dem Kulturvirus der 374. Passage wurden ohne Schäden gut vertragen. Das kurzfristige Nachlassen des Singens und die gelegentlich auftretenden stärkeren Impfreaktionen waren zwar unbedeutend, wiesen aber doch auf eine gewisse Restvirulenz des Impfvirus hin. Die sich um die lokalen Impfpocken entwickelnden Ödeme nästen teilweise. Sie können aufbrechen und bakteriellen Sekundärkeimen ideale Eintrittspforten bieten.

Eine mit dem Kulturvirus der 374. Passage durchgeführte Notimpfung in bereits mit Kanarienspocken verseuchten Beständen führte zu guten Ergebnissen und einem raschen Stillstand der Seuche. Nach Mayr und Mitarbeitern(577) sollten Schutzimpfungen gegen Kanarienspocken nicht im September und Oktober durchgeführt werden, da sich die Tiere in der Mauser befinden; desweiteren dürfen nur einwandfrei gesunde und saubere Bestände vacciniert werden.

Trotz der günstigen Ergebnisse bei der prophylaktischen Impfung und der Notimpfung müssen nach Mayr und Mitarbeitern (577) die Virulenz des Impfvirus noch weiter geringgradig erniedrigt werden, vor allem wenn man an eine breite Anwendung der Impfung zur allgemeinen Prophylaxe gegen die Kanarienspocken denkt.

In den Anfängen der Schutzimpfung mit Hühnerpockenvirus-Stämmen (H-Stämme) diente ursprünglich das Feldvirus als Grundlage für die Impfstoffe. Man gewann das Virus aus künstlich infizierten Hühnern. Derartige Impfstoffe wurden meist in die Federfollikel an der Brust eingerieben (424). Die

Schutzwirkung dieser Impfungen waren befriedigend, es blieben aber Generalisationserscheinungen bei den Impfungen nicht aus.

Die Impfung mit H-Stämmen erhielt einen gewaltigen Auftrieb in dem Augenblick, als die Züchtung in bebrüteten Hühnereiern gelang (941). Die Verimpfung von Geflügel-pockenvirusmaterial erfolgt wegen des dermatropen Charakters dieser Virusart vorwiegend auf die Chorioallantoismembran (555). Durch dieses Herstellungsverfahren wurden die Virusernten einheitlicher und hochtitriger. Zugleich benutzte man die Züchtung im Hühnerembryo, um durch laufende Passagen in diesem System die für die Impfung benutzten H-Stämme künstlich zu attenuieren.

Als Standardarbeit hierfür gelten die Untersuchungen von Mayr und Kalcher (565), die in breit angelegten Versuchsserien optimale Methoden für die Züchtung von Geflügel-pockenviren aus Hühnerembryofibroblasten-Kulturen erarbeiteten.

Die Züchtung von H-Stämmen in Zellkulturen brachte weitere Vorteile in technischer und biologischer Hinsicht: gereinigte Virusernten, hohe Titer, bakterielle Sterilität und Vermeidung viraler Kombinationen. Der Hauptvorteil dieses Verfahrens lag aber darin, daß man beobachtete, daß sich mit zunehmenden Passagen in Zellkulturen die Virulenz von H-Stämmen veränderte. Hierdurch trat eine entscheidende Wende in der Herstellung von Impfstoffen gegen die Hühnerpocken ein. Mayr und Malicki (578) wiesen nach, daß sich vollvirulentes Hühnerpockenvirus nach 350 Passagen in Hühnerembryofibroblasten-Kulturen so veränderte, daß es sich bezüglich Unschädlichkeit Impfstoffen auf der Basis von T-Stämmen glich, seine guten immunisierenden Eigenschaften aber nicht verloren hatte. Nach intravenöser Impfung erkrankten hoch empfängliche Eintagsküken mit diesen Stämmen nur noch zu 15%.

Die Kontagiosität des auf die Weise attenuierten H-Stammes war völlig verloren gegangen.

Die meisten Hühnerpocken-Impfstoffe werden heute auf der Basis künstlich attenuierter, schwach virulenter H-Stämme hergestellt. Wegen ihrer guten immunisierenden Eigenschaften und guten Verträglichkeit verdrängen sie immer mehr die Impfstoffe auf der Basis von P- und T-Stämmen.

Bei der Anwendung von H-Stämmen für die Impfung muß man grundsätzlich unterscheiden zwischen virulenten, natürlich vorkommenden und künstlich über die Zellkultur attenuierten Stämmen.

Nach einer Impfung mit Natur-H-Stämmen läuft die pathogenetische Ereigniskette in der Regel bis zu den primär affinen Organen. Dort vermehrt sich das Virus in einer zweiten Stufe und stimuliert die Immunitätssysteme. Ist der Impfling gesund, entsteht keine Krankheit. Ist jedoch die Abwehrlage in irgendeiner Weise gestört, so kann es zu einer intensiven Vermehrung des homologen Impfvirus in der Leber und im Knochenmark, zu einer starken Virusausschüttung ins Blut und damit zu einem generalisierten Ausbruch der Pocken kommen (556, 563).

Bei den attenuierten H-Stämmen ist die Gefahr einer Generalisierung praktisch nicht mehr gegeben. Attenuierte H-Stämme können sowohl zur Schutz- als auch zur Notimpfung während der ganzen Nutzungsdauer der Hühner eingesetzt werden. Mit den attenuierten Stämmen lassen sich sogar Küken in der ersten Lebenswoche gut immunisieren (61).

Als günstigstes Impfalter werden allgemein 1-4 Monate angegeben, am besten ist das Alter zwischen 8-12 Wochen.

Schwach virulente Natur-H-Stämme dürfen nur zur Schutzimpfung in diesem Alter eingesetzt werden, da die Tiere sonst im Wachstum zurückbleiben und legende Hühner in der Legeleistung beträchtlich absinken können.

Desweiteren ist es zweckmäßig, die Impfung nur während der Sommermonate Juni bis August durchzuführen, in jedem Fall aber müssen die Tiere eines Bestandes vor der Mauser geimpft sein (290).

Die Immunität nach Schutzimpfung mit H-Stämmen ist optimal

ausgebildet, weil die Abwehrmechanismen am nachhaltigsten stimuliert werden. In der Regel ist die Immunität belastbar 3-4 Wochen nach der Schutzimpfung ausgebildet. Sie beginnt schon 10 Tage nach der Impfung. In dieser Zeit kann man Neutralisationstiter im Serum nachweisen. Der Impfschutz hält mindestens 1 Jahr, wenn nicht lebenslänglich an (563,826).

Die Immunität deckt nicht nur das Infektionsspektrum mit Hühnerpockenvirus, sondern auch mit Tauben- und Putenpockenvirus ab. Sie ist komplex ausgebildet aus einer zentralen humoralen Immunität und einer soliden Hautimmunität (563,730).

Die schwach virulenten Natur-H-Stämme werden wegen ihrer Virulenz nicht wie die T-Stämme mittels Federfollikelimpfung, sondern mittels der Flügel-Stich- oder Wing-Web-Methode appliziert.

Auch bei den künstlich attenuierten H-Stämmen wird aus technischen Gründen die Applikation über die Wing-Web-Methode vorgenommen (730).

Die Möglichkeit, gegen Pocken auf oralem Wege wirksam zu immunisieren, brachte eine Wendung in der Pockenprophylaxe mit sich (593, 594). Während für die Humanmedizin die immunbiologischen Vorzüge der per os-Impfung von primärer Bedeutung sind, interessieren in der Tiermedizin und vor allem in der Intensivhaltung die wirtschaftlichen Vorteile einer Trinkwasservaccinierung. Auf beiden Gebieten müssen jedoch einige prinzipielle Gegebenheiten wie die Wahl des Impfstammes, die Form der Verabreichung und besonders die Frage der Impfstoffdosierung beobachtet werden.

Zahlreiche von Mayr und Mitarbeitern (593, 594, 730) an Hühnern durchgeführten Versuche bewiesen, daß eine Schutzimpfung per os über das Trinkwasser grundsätzlich möglich ist.

Für eine per os-Vaccinierung sind sicher nicht alle Impfstäm-

me, die bei einer kutanen Impfung verwendet werden, geeignet (593). Aus pathogenetischen und immunologischen Gründen scheiden für eine per os-Verabreichung T- und P-Stämme aus.

Für die Trinkwasserversuche diente der über rund 400 Passagen in Hühnerfibroblasten-Kulturen attenuierte Hühnerpockenstamm HP-1. Auf dem Niveau der 400. Zellpassage ist er selbst nach intravenöser Verabreichung für Eintagsküken avirulent, vermag aber andererseits Hühner sicher gegen eine rigorose Belastungsinfektion mit vollvirulentem Hühnerpockenvirus zu schützen (593, 594, 730).

Die Wirksamkeit der Trinkwasserimpfung wurde durch Challenge mit virulentem Hühnerpockenvirus bezüglich zentraler Immunität und Hautimmunität getrennt geprüft.

Die von Mayr und Mitarbeitern (593) sowie Rath (730) durchgeführten Versuche ergaben, daß die Impfung über das Trinkwasser der individuellen Impfstoffapplikation mittels Pipette deutlich überlegen war. Versuchstiere, die im Alter von 5 und 26 Tagen über das Trinkwasser geimpft wurden, waren bei Belastung zu etwa 84% lokal und zu etwa 86% zentral geschützt. Dagegen erwies sich die Tiergruppe, bei der der Impfstoff mittels Pipette individuell und in genauer Dosis verabfolgt worden war, als wesentlich schlechter geschützt (etwa 70%). Das schlechtere Abschneiden der Pipettenmethode führen die Autoren (593, 730) weniger auf quantitative Unterschiede der Impfdosis, sondern mehr auf das rasche Abschlucken der gesamten Impfmenge zurück. Beim Trinkvorgang hat das Impfvirus viel engeren und längeren Kontakt mit allen Schleimhäuten des oberen Verdauungstraktes, als bei Applikation mittels Pipette. Für eine belastbare Immunität scheint aber gerade die Persorption im Rachenbereich von Bedeutung zu sein.

Der Impferfolg bei einer Trinkwasserimpfung gegen Hühnerpocken ist ganz entscheidend abhängig von der Impfdosis. Bei seinen per os-Versuchen mit inaktiviertem Salmonellenantigen fand Raettig (726) eine deutliche Abhängigkeit

der Immunitätsqualität von der Impfdosis.

Danner und Mayr (168) wiesen nach, daß der Impferfolg bei Verwendung des avirulenten Impfstammes HP-1 nach oraler Verabreichung sehr stark durch die Impfmenge bestimmt wird. Das bedeutet, daß der Verlust der Virulenz des in 400 Zellkulturpassagen attenuierten HP-1-Virus bei der per os-Immunisierung durch entsprechend hohe Dosierung ausgeglichen werden muß. Küken, die zweimal im Alter von 5 und 26 Tagen eine Impfdosis von je 10^8 kulturinfektiösen Einheiten erhalten hatten, waren beim Challenge nahezu 100%ig immun, während schon eine zehnfach geringere Impfdosis nur noch etwa 75% der geimpften Tiere vor der Belastungsinfektion schützte. Eine hundertfache Unterdosierung ließ einen brauchbaren Impfschutz bereits vermissen.

Hühnerpocken-Trinkwasser-Vaccinen sollten unter praktischen Verhältnissen einen Virusgehalt von 10^6 Ei-ID₅₀/ml Trinkwasser besitzen (730).

Es ist eine bekannte Tatsache, daß das Virus im Verlaufe der Attenuierung mit der Virulenz auch seine Immunogenität verlieren kann. In dieser Hinsicht von Gerbermann und Mitarbeitern (287) durchgeführte Versuche mit dem avirulenten HP-1-Stamm führten zu dem Ergebnis, daß das HP-1-Virus der 194. Passage bei zweimaliger Gabe von 10^6 bzw. $10^{6,5}$ K ID₅₀ etwa 80% der Küken zu schützen vermochte, während eine vergleichbar große Menge von HP-1-Virus der 401. Passage nur etwa 20% der Impflinge immunisierte. Für einen in praxi angestrebten Populationsschutz (80% Individualschutz) wäre von der höheren Viruspassage also eine zehnfach höhere Impfdosis erforderlich.

Die im Gefolge einer Pockenschutzimpfung bei der Auseinandersetzung zwischen Impfvirus und Organismus eventuell auftretenden Gefahren für den Impfling lassen sich nach Mayr (563) in drei Gruppen aufteilen:

1. Die Impfung kann als Stress wirken und dadurch latente oder verborgene Krankheiten aktivieren. Fällt sie zufällig in die Inkubation der homologen oder einer anderen Infektionskrankheit, kommt es sehr oft zu einer homologen oder heterologen Provokation, die dann ihrerseits zur Aktivierung und zum Ausbruch der betreffenden Infektionskrankheit führt.
2. Bei kranken, latent infizierten, geschwächten, unterernährten oder sonstwie in ihrer Reaktionslage veränderten Impflingen besteht die Möglichkeit, daß das Impfvirus generalisiert und zu einer allgemeinen Pockenerkrankung führt.
3. Man kennt schließlich noch sogenannte postvaccinale Schäden, deren Genese unbekannt ist, die aber anscheinend eng mit einem allergischen Symptomkomplex zusammenhängen, wobei Beziehungen zum Virus-toxin bestehen.

Für die Geflügelpockenimpfung sind hauptsächlich die ersten zwei Punkte von Bedeutung.

Die Gefährdung nach Impfung mit H-Stämmen ist hierbei anders zu beurteilen, als nach Impfung mit T-Stämmen. Die Gründe liegen in der unterschiedlichen Pathogenese nach Vaccinierung mit homologen H- oder heterologen T-Stämmen (563).

Von Mayr (563) an Küken durchgeführte Versuche führten zu dem Ergebnis, daß nach intravenöser Verabreichung mit entsprechend hohen H-Virusmengen stets eine generalisierte Pockenform hervorgerufen werden konnte, während dies mit T-Stämmen in keinem Fall gelang.

Diese Versuche beweisen, daß man mit einigen als Pockenimpfstoff auf dem Markt befindlichen H-Stämmen künstlich eine generalisierte Pockenerkrankung hervorrufen kann.

Die Gefährdung durch Provokation ist bei der Impfung mit T-Stämmen nicht auszuschließen, sie dürfte aber nicht so groß sein wie bei den H-Stämmen. Immerhin entstehen auf die Impfung mit T-Stämmen lokale Impfpocken, die als "Impfkrankheit" gewertet werden müssen. In ungünstigen Fällen kann diese milde Impfkrankheit als "Stress" wirken und latente und stumme Infektionen aktivieren oder provozieren. Da Impfungen mit T-Stämmen auch als Notimpfungen durchgeführt werden, gewinnt dabei die spezifische Provokation besondere Bedeutung. Befinden sich Impflinge schon in der Inkubation der Geflügelpockenerkrankung, so kann diese aktiviert werden und besonders schwer verlaufen. In diesen Fällen handelt es sich um keine generalisierten Impfpocken, sondern um spezifische Provokation der natürlichen Pockenerkrankung (563).

Das zweite Kernproblem beim Streit um die Zweckmäßigkeit einer Schutzimpfung der Hühner gegen die Hühnerpocken mit H- und T-Stämmen betrifft die Wirksamkeit. Die Wirksamkeit einer Vaccine ist charakterisiert durch den Grad und die Länge der Immunität, die sich bei dem Impfling nach der Vaccination entwickelt. Als Bemessungsgrundlage hierfür gilt die intramuskuläre (61) oder intravenöse (563) Infizierung von Eintagsküken.

Wie schon erwähnt, ist die Immunität bei den Pocken komplexer Natur. Sie baut sich aus humoralen und zellulären Abwehrmechanismen auf. Die humoralen Abwehrmechanismen beruhen auf der Bildung spezifischer, virusneutralisierender Serumantikörper. Die Immunität nach Impfung mit T-Stämmen ist im allgemeinen kürzer und geringer als nach Impfung mit H-Stämmen. Wittmann und Mayr (933) befaßten sich eingehend mit dem Problem der Hühnerpockenimmunität unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Die Autoren versuchten zu ergründen, worauf das bessere Immunitätsvermögen der H-Stämme gegenüber den T-Stämmen beruhe und ob es bei den H-Stämmen

zu einer stärkeren Stimulierung der humoralen Immunitätsmechanismen (Antikörper) oder der zellständigen Abwehrvorgänge komme. Die Versuche lieferten wertvolle Anhaltspunkte zur Frage der unterschiedlichen Wirksamkeit von Geflügelpockenimpfstoffen auf der Basis von H- und T-Stämmen. Das erwachsene Huhn bildete nach einer Infektion mit Hühnerpocken-, Taubenpocken- oder Dermovaccine-Virus ohne Unterschied nur in geringem Umfang neutralisierende Antikörper. Die Antikörperbildung erfolgte bei den mit T-Stämmen geimpften Hühnern bis zum 30. Tag post infectionem langsamer, zögernder und weniger stark als bei den mit H- Stämmen geimpften Tieren. Am 40. Tag wurden annähernd gleiche Werte erreicht. Bei der Reinfektion mit einem stark virulenten H-Stamm zeigten allerdings die mit T-Virus vaccinierten Tiere einen starken Boostereffekt, wogegen ein solcher bei den mit H-Virus geimpften Hühnern ausblieb (563).

Nach Mayr (563) sind die neutralisierenden Antikörper nur eine Teilerscheinung des Immunitätskomplexes. Eine größere Aussagekraft über die tatsächliche Immunität hat der Infektionsbelastungsversuch. Die H-Stämme führten stets zu einer stärker belastbaren Hautimmunität als die T-Stämme. Von den mit H-Virus vorgeimpften Tieren besaßen, je nach Virulenz des Stammes, 70-100% eine solide Hautimmunität, von den mit T-Virus vorgeimpften Tieren dagegen nur 10-60%.

Die Wirksamkeit einer Vaccine ist ganz entscheidend neben der Qualität von der Quantität des im Impfstoff enthaltenen Virus abhängig. So sollte ein guter T-Impfstoff nach Mayr (563) mindestens 10^4 Ei-ID₅₀/pro 0,1 ml enthalten.

Die Virusmenge ist nicht nur für den persönlichen Impferfolg, sondern auch für den Grad der Immunität ausschlaggebend. Hartwig und Krasselt (324) konnten experimentell

belegen, daß der Immunitätsgrad mit der Zahl der angegangenen Pocken in direktem Zusammenhang steht.

Für die Unschädlichkeitsprüfung kann die intravenöse Impfung von Eintagsküken herangezogen werden. Stämme, die hierbei eine generalisierte Pockenerkrankung hervorrufen, sind gefährlich (563). Die intrafollikuläre Injektion einer geringen Menge des Impfstoffes an der Außenfläche des Unterschenkels des Huhnes kann methodisch für ein Wertbestimmungsverfahren von Hühnerimpfstoffen aus Taubenpockenvirus eingesetzt werden.(324).

Heute steht die Impfung mit abgeschwächten H-Stämmen aus zweierlei Gründen mehr denn je im Brennpunkt des Interesses von Tierarzt und Geflügelhalter:

1. besitzen die H-Impfstoffe eine erheblich höhere und gegenüber dem heterologen Taubenpockenvirus länger anhaltende Hautimmunität (563, 836, 933),
und
2. bedeutet die schnell und sicher durchzuführende Doppelstichmethode und Trinkwasservaccination eine wesentliche Vereinfachung der Impfstoffapplikation, die vor allem für Großbetriebe die Methode der Wahl ist.

Seeger und Price (836) bewiesen in Großversuchen das unterschiedliche Immunisierungsvermögen von Pockenimpfstoffen auf T- und H-Basis. 75,5% der mit H-Virus geimpften Küken zeigten 40 Tage nach der Vaccination eine gut belastbare Immunität, während die mit Taubenpockenimpfstoffen schutzgeimpften Tiere nur zu 12% einer Testinfektion widerstanden.

Nach anfänglichen ausreichenden immunisatorischen Eigenschaften der Taubenpocken-Gewebekulturimpfstoffe wurden während der fünfziger Jahre in Deutschland Immunitätsdurchbrüche beobachtet (288, 289). In Holland traten 1953 Impfdurch-

brüche größten Umfangs auf, die das Vertrauen der Geflügelzüchter in die Impfung auf Taubenpockenvirusbasis schwer erschütterten (85). Allerdings machte De Bleeck (85) in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam, daß das Pockenvirus im Jahre 1953 in besonders virulenter Form auftrat, jedoch durch Impfung mit guten Impfstoffen eine ausreichende Immunität gegen eine experimentelle Infektion mit diesem Virus erzielt werden konnte.

Fritzsche (266) wies auf die Nachteile der Impfung mit lebendem Hühnerpockenvirus hin und berichtete über schwerste Schäden infolge Generalisation. Diese Beobachtungen wurden von Gerriets (289) bestätigt. Nach Impfung mit einem Geflügelpocken-Impfstoff war ein etwa 4 Wochen anhaltendes Absinken der Legeleistung bis auf 25% feststellbar (289). Nach Schürmann und Kaemmerer (827) blieb die Legeleistung bis zum 8. Tag konstant, um dann kurzfristig abzusinken. Ab 21. Tag post vaccinationem nahmen sowohl das Körpergewicht als auch die Legeleistung wieder zu. Ein Einfluß der Impfung mit abgeschwächtem H-Virus auf Wachstum und Gewichtszunahme trat bei zehntausenden von Impflingen nicht in Erscheinung (363, 836).

Gerriets (289, 290) konnte das H-Virus durch Skarifikation auf Kontrolltiere übertragen, während eine Kontaktinfektion ausblieb. Schürmann und Kaemmerer(827,828)wiesen nach, daß geimpfte Hühner nach Eintritt der Immunität (3 Wochen nach der Impfung), selbst bei 6-wöchiger Zusammenbringung, gesunde Hühner nicht zu infizieren vermochten. Damit dürfte nach diesen Autoren der Beweis erbracht sein, daß Hühner nach der durch Impfung erzielten Immunität nicht als ansteckungsfähige Virusausscheider infrage kommen. Auch Gerbermann und Mitarbeiter (287) halten die Ausscheidung des Impfvirus epizootologisch für unbedenklich. Nach peroraler Applikation des H-Virus konnte zwar zwischen dem 3. und 7. Tag post vaccinationem Virus im Rachengewebe nachgewiesen werden, so daß über die

Mundhöhle eine vorübergehende Virusausscheidung möglich war, die sehr geringe Menge an ausgeschiedenem Impfvirus reichte jedoch infolge seiner verminderten Virulenz nicht aus, empfängliche Kontakttiere zu infizieren. Außerdem wurde das H-Virus niemals im Darm nachgewiesen, nicht einmal während der Schluckimpfung.

Zur Vermeidung von Impfschäden soll nach Gerriets (289) die Schutzimpfung der Zuchtgeflügelbestände (Herdbuch- und Vermehrungszuchten) grundsätzlich nur mit Taubenpockenvirus-Vaccine erfolgen. Dagegen kann in geflügelhaltenden Betrieben (ländliche Geflügelhaltung, Ablegebetriebe und Mastanstalten) die Hühnerpocken-Vaccine unter sorgfältiger Vermeidung einer Virusverschleppung verwendet werden. Eine aktive Immunisierung ist nach Gerriets (289) als unverzichtbar anzusehen.

Eine kombinierte Schutzimpfung gegen Geflügelpocken- und Newcastle Disease nahm in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung zu und führte zu einer spürbaren Vereinfachung des umfangreichen Impfprogramms. Sie wurde daher in den Impfkalendern der Geflügelhaltung aufgenommen.

Voraussetzung für die Durchführung einer solchen Doppelvaccination sind ein einwandfreier Gesundheitszustand der Impflinge, günstige klimatische und hygienische Bedingungen und vor allem eine ausreichende Attenuierung der verwendeten Lebendviren. Um Aussagen über die Sicherheit einer Impfung mit zwei homologen Lebendvaccinen treffen zu können, müssen die Impfstoffe oder das Vaccine-Gemisch an für ND- und Geflügelpocken-Virus hochempfindlichen Küken getestet werden (816).

Doppelimpfungen gegen Newcastle-Disease und Geflügelpocken sind bisher auf verschiedene Weise mit unterschiedlichen Vaccinen und Vaccine-Gemischen durchgeführt worden.

Man impfte Taubenpocken- und Newcastle-Virusstämme gleichzeitig kutan (730), T-Stämme kutan und ND-Vaccine intramuskulär

(730). Des weiteren wurden H-Stämme und ND-Stämme durch Ritzen der Geflügelhaut bzw. nach der Stichmethode (452, 743), ND-Impfstoffe oral und gleichzeitig H-Stämme kutan oder intramuskulär gegeben (816). Andere Versuche sind mit einem Gemisch aus P- und T-Stämmen, das gleichzeitig über die Wing-Web-Methode in Kombination mit oraler Gabe von ND-Impfstämmen verabreicht wurde, durchgeführt worden (452). Eine Kombination zwischen einer Hühnerpocken-Schutzimpfung mit dem attenuierten Impfstamm HP-1 und einer Impfung gegen die atypische Geflügelpest mit dem Hitchner B₁-Stamm ist über das Trinkwasser möglich, wobei weder die Unschädlichkeit beider Impfstoffe beeinflußt, noch die Wirksamkeit verändert wurden (730).

Aus allen Versuchen läßt sich folgendes gemeinsames Verhalten ableiten. Eine Kombination zwischen H-, P-Stämmen mit ND-Impfstämmen führt weder zu einer gegenseitigen Virulenz-erhöhung, noch zu einer gegenseitigen Immunitätsinterferenz. Voraussetzung ist natürlich, daß nur so schwach virulente Impfstämme kombiniert werden, die sich auch wirklich als Impfstämme eignen. Eine Verstärkung der Immunitätsbildung wurde nicht beobachtet.

Die an Küken vorgenommenen Kombinationsimpfungen ergaben, daß eine kutan nach der Wing-Web-Methode applizierte Mischvaccine aus B₁-und abgeschwächtem Hühnerpockenvirus (62) ebenso wie die getrennte, aber gleichzeitig durchgeführte Verimpfung dieser beiden Impfviren (816) unabhängig von der Anzahl der Impfstiche zu einer kompletten Pockenimmunität führte. Anders verhielt es sich bei den Erstimpflingen jedoch mit der ND-Immunität. Bei der Doppelvaccination hatte sich gezeigt, daß ein sicherer und gut belastbarer Impfschutz eintrat, wenn die B₁-Impfung oral oder auch kutan in Form eines Doppelstiches in die Flügelspannhaut mit unverdünnter B₁-Vaccine erfolgte (816). Bei kutaner Anwendung einer Mischvaccine trat ein sicherer Schutz gegenüber einer gleich hohen parenteralen Infektion mit virulentem ND-Virus jedoch nur ein, wenn zwei Doppel-

einstiche je Tier gesetzt worden waren. Ein Doppelstich immunisierte zwar hinreichend gegen eine Pockeninfektion, schützte aber nur 55% der Impflinge vor einer ND-Infektion (816). Diese bei Erstimpflingen erhobenen Befunde weisen auf klare quantitative Beziehungen zwischen Vaccineapplikation und Immunitätsbildung hin.

Für Küken empfiehlt Bengelsdorff (65) bei Anwendung der Kombinationsimpfung nach folgendem Verfahren vorzugehen: Impfung im Alter von 1 bis 2 Wochen per os mit Trinkwasservaccine gegen die Newcastle-Disease; kutane Revaccination im Alter von 5 bzw. 8 Wochen mit einem Kombinationsimpfstoff aus ND-Impfstämmen und H-Stämmen.

5.7 Impfung gegen die Marek'sche Krankheit (Hühnerlähme)

Die Marek'sche Krankheit (MD) ist neben der Newcastle Disease infolge der Industrialisierung und Massierung der Geflügelhaltung eine der wirtschaftlich bedeutendsten Erkrankungen des Huhnes geworden. Die Verluste dieser überwiegend akut-tumorös verlaufenden Infektionskrankheit können heute durch konsequente Impfung der Eintagsküken drastisch reduziert werden.

Diese Impfung wird sowohl mit abgeschwächtem Marek-Herpes-Virus (MHV) (123) als auch mit dem für Hühner von Natur aus apathogenen Puten-Herpes-Virus (PHV) durchgeführt (906).

Nach der Entdeckung des Erregers im Jahre 1967 gelang es Churchill und Mitarbeitern(154) ein hochvirulentes Marek-Virus durch Serienpassagen in Zellkulturen so weit abzuschwächen, daß es seine pathogene Wirkung verlor. Einige Autoren (78, 155) berichteten über erfolgreiche Impfversuche mit diesem attenuierten Marek-Virus.

Von Witter und Mitarbeitern(931) wurde ein Herpes-Virus aus

Puten (PHV) isoliert, das eine antigene Verwandtschaft zum Marek-Agens des Huhnes besitzt (644). Okazaki und Mitarbeiter (658) führten erfolgreiche Impfversuche mit diesem Puten-Herpes-Virus durch. Dieses Virus hat seit 1971 eine weltweite Anwendung als Impfvirus gefunden.

Durch die Impfung von Eintagsküken wird, wie umfangreiche Untersuchungen einiger Autoren zeigen, die Manifestation (nicht Infektion) des Marek-Virus weitgehend unterdrückt (66, 515).

Der Immunitätsmechanismus ist bei der Vaccination gegen die Marek'sche Hühnerlähmung bis jetzt unklar. Nach Chur-chill und Mitarbeitern (155) handelt es sich weder um eine humorale noch gewebständige Immunität. Auch Interferenzwirkung und Interferonbildung werden ausgeschlossen. Ebenso wenig ist die Ursache geklärt, warum die Virusinfektion, in Abhängigkeit von Eigenschaften des Wirts (Alter, genetische Faktoren), zur Manifestation der Krankheit bei jeweils nur einem gewissen Prozentsatz der infizierten Tiere führt (792).

Die Erfolgszahlen der Impfungen in Labor- und Feldversuchen schwanken in Abhängigkeit von der Impfdosis, Pathogenität, Virulenz und Dosis des Challenge-Virus und von der Kondition des Tiermaterials.

Bei der Marek'schen Krankheit ist die Inkubationszeit sehr lang, so daß in den meisten Fällen die massierten Verluste trotz frühzeitiger Infektion erst gegen Ende der Aufzuchtperiode in Erscheinung treten.

Die Mortalität wird ganz entscheidend von der Altersresistenz der Tiere beeinflusst. So wiesen 6 Wochen alte Küken eine höhere Resistenz gegenüber der Marek'schen Krankheit auf, als Eintagsküken (77, 905).

Der sichtbarste Erfolg gegen diese Hühnerlähmung kann nur durch

die generelle Impfung der Küken unmittelbar nach dem Schlupf erreicht werden (66).

Von Schellner (792) durchgeführte Impfversuche führten zu dem Ergebnis, daß Eintagsküken verschiedener Testgruppen 30,5% bzw. 62% maternale Antikörper besaßen. Nach Bankowski und Mitarbeitern(41) verschwinden in den ersten 18 Lebenstagen alle maternalen Marek-Antikörper. Nach Schellner (792) hatten die maternalen Antikörper keinen Einfluß auf die Ausbildung des Impfschutzes. Vielitz und Landgraf (906) halten den hemmenden Einfluß der maternalen Marek-Herpes-Virus- und Puten-Herpes-Virus-Antikörper auf Impfvirus- und Feldvirusinfektionen für sehr wahrscheinlich. Ebenso konnten Chubb und Churchill (153) dieses Phänomen bei Feldversuchsinfektionen beobachten.

Nach Impfung mit Puten-Herpes-Virus trat am 6. Tag post vaccinationem ein deutlicher Impfschutz auf (906). Nach Meulemans und Mitarbeitern(614) soll eine 80%ige Schutzwirkung bei Eintagsküken eintreten.

Einige Autoren (700, 792) fanden die ersten präzipitierenden Antikörper in der 4. Woche post vaccinationem und stellten diese bis zur 16. Lebenswoche (700), bzw. 36. Lebenswoche (792) fest. Nach Vielitz und Landgraf (906) betrug der Schutzeffekt im Alter von 30 Wochen 93%. Im allgemeinen wird von einem Impferfolg über einen Zeitraum von ca. 20 Wochen post vaccinationem gesprochen.

Besonders interessant ist das im Zusammenhang mit der PHV-Impfung wiederholt beschriebene Phänomen, daß es als Nebeneffekt der Impfung zu einem signifikanten Absinken der Gesamtmortalität der Herde kommt (199, 515, 792, 906). Als Ursache hierfür werden die durch keine im Inkubationsstadium befindliche Marek-Erkrankung beeinträchtigten und deshalb voll funktionsfähigen Abwehrmechanismen des Organismus angesehen (515, 906).

Von Vielitz und Landgraf (906) durchgeführte Impfversuche mit attenuierten Marek-Herpes-Virus und Puten-Herpes-Virus zeigten eine deutliche Überlegenheit des PHV als Impfvirus. Die spezifische Marek-Mortalität konnte durch das PHV zu 60 bis 90% reduziert werden, während für das attenuierte MHV die Reduktionswerte zwischen 0% und 48% lagen.

Zu den Marek-Verlusten sind klinisch kranke Tiere, pathologisch-anatomisch nachweisbare Marek-Läsionen und starke histomorphologische Nerven- bzw. Organveränderungen zu rechnen (792). Purchase und Okazaki (701) zählten fernerhin klinisch gesunde Tiere mit Nervenläsionen zu den Marek-Verlusten. Das Verhältnis der Marek-Ausfälle zwischen vaccinierten und nicht vaccinierten Tieren lag bei 1:3,2 (792); bei 0,2:1,8 (78) bzw. 1:8 (701) zugunsten der vaccinierten Tiere.

Bei den von Vielitz und Landgraf (906) durchgeführten Unschädlichkeitsprüfungen erwies sich das Puten-Herpes-Virus als ein apathogenes Agens, während das attenuierte Marek-Herpes-Virus bei den Impfungen zwar keine klinisch und pathologisch-anatomisch erkennbaren Veränderungen zu induzieren vermochte, jedoch histologische Reaktionen im Nervensystem bereits 2 Wochen nach der Impfung erzeugte.

Bei ihren Testversuchen sahen Biggs et al. (78) und Schellner (792) die ersten Marek-Läsionen in der 10. Woche post infectionem, wobei die geimpften Tiere die deutlich niedrigere Verlustspitze erst in der 16.-22. Woche p.i. erreichten (792). Des weiteren wurde neben der Verminderung der nervalen Veränderungen die Tumorrare fast völlig unterdrückt (792).

Zwischen erzielbarem Schutzeffekt und Impfvirusdosis besteht eine direkte Beziehung (66, 199, 547, 906).

Für Puten-Herpes-Virus-Vaccinen wurde vom Gesetzgeber ein Mindestvirusgehalt von 1400 Plaque-bildenden Einheiten (PBE) pro Dosis zur Auflage gemacht.

Vielitz und Landgraf (906) haben zur Erlangung eines ausgeprägten Schutzeffektes 2500 PBE für notwendig befunden. Andere Autoren (68) erzielten mit 1800 PBE einen gut belastbaren

Schutz bei kommerziellen Küken. Im Widerspruch hierzu stehen die Aussagen von Purchase et al. (702), daß nur wenige PBE notwendig sind, um Küken vor der Marek-Erkrankung zu schützen.

Die Marek-Impfstoffe gelangen im tiefgefrorenen oder lyophilisierten Zustand auf den Markt, die von Kaleta und Siegmann (418) sowie von Bengelsdorff und Mitarbeitern (68) eingehend geprüft wurden. Auffallend waren die relativ großen Schwankungen des Virusgehaltes der einzelnen Vaccinen; so erfüllten lediglich 8 der 27 tiefgefrorenen Impfstoffe die geforderte Minstdosis von 1400 PBE, während bei den lyophilisierten Vaccinen 3 oberhalb und 8 unterhalb des geforderten Mindestvirusgehaltes lagen (418).

Die von Bengelsdorff und Mitarbeitern (68) durchgeführten Wirksamkeitsprüfungen von Vaccinen auf der Basis von Putenherpesvirus führten zu dem Ergebnis, daß die Schutzrate von 1:3 von tiefgefroren gelagerten Vaccinen erreicht wurde, deren Virusgehalt mindestens $10^{3,7}$ kulturinfektiöse Dosen (KID_{50}) bzw. mindestens 2800 PBE/Dosis betragen hatte. Hieraus geht hervor, daß die staatlichen Minimalanforderungen mit 1400 PBE oder $10^{3,4}$ KID_{50} /Dosis keinesfalls zu hoch angesetzt worden sind, wenn man in praxi befriedigende Immunisierungsergebnisse erzielen will. Da jedoch der Tiefkühltransport der Vaccine und die mitunter ungünstige Lagerung sowie eine unzweckmäßige Handhabung beträchtliche Virusverluste bei diesem sehr empfindlichen Präparat hervorrufen können (222, 223, 671), so sollte nach Bengelsdorff und Mitarbeitern (68) der Mindestvirusgehalt/Dosis zum Zeitpunkt der Produktion $10^{4,0}$ KID_{50} nicht unterschreiten, da sonst leicht absolut unzureichend wirksame Vaccinen verimpft werden.

Bei der Prüfung der lyophilisierten Vaccinen waren die Schutzraten bei vergleichsweise niedrigeren Virusgehalten durchweg etwas höher als bei tiefgefrorenen. Aber auch hier zeigte die Vaccine mit dem höchsten, bei $10^{4,25}$ KID_{50} /Dosis liegendem Virusgehalt mit 1:7,7 die weitaus beste Schutzrate (68).

Die tiefgefrorene Vaccine ist zwar recht empfindlich gegenüber ungünstigen Lagerungs- und Transportbedingungen, andererseits kann sie aber mit hohen Virusquantitäten ausgestattet werden, weil die wohl allgemein unumgänglichen Lyophilisationsverluste nicht zu berücksichtigen sind. Deshalb bietet diese Vaccineart großen Kükenerzeugern mit ständiger tierärztlicher Überwachung und eingearbeitetem Impfteam echte Vorteile. Die hauptsächlichen Vorteile liegen darin, daß große Vaccinemengen unter wirtschaftlich vertretbaren Bedingungen praktisch ohne Wertigkeitsverlust in flüssigem Stickstoff transportiert und bis zum vollständigen Verbrauch gelagert werden können. Hierdurch kann der hohe Virusgehalt bei ordnungsgemäßer Handhabung der Vaccine voll an den Impfling weitergegeben werden. Dies ist bei dem Transport der Vaccine in Trockeneis nur dann möglich, wenn der Impfstoff sehr kurzfristig verbraucht wird. Für kleinere oder in größeren Abständen anfallende Kükenpartien sowie bei nicht genau voraussehbaren Impflingszahlen empfiehlt sich deshalb mehr die bei normalen Kühlschranktemperaturen längere Zeit lagerfähige lyophilisierte PHV-Vaccine. Doch gilt auch hier wie bei der tiefgeköhlt gelagerten Form, daß der Impfschutz zu einem beträchtlichen Teil von der ununterbrochenen ordnungsgemäßen Köhlung, von der sachgemäßen Auflösung und Durchmischung im Suspensionsmedium sowie von der zügigen Verimpfung nach der Zubereitung abhängt (68). Nach Kaleta und Siegmann (418)ist zumindest ein Teil der sogenannten Impfdurchbrüche auf nicht voll wirksame PHV-Vaccinen zurückzuführen.

Zum Abschluß sei noch erwähnt, daß Tiere, die in Kontakt mit Puten-Herpes-Virus-Impflingen gehalten wurden, keinen Schutz gegenüber einer intraperitonealen Testinfektion besaßen. Eine Kontakt-Immunisierung durch das Puten-Herpes-Virus ist offensichtlich nicht möglich (905).

Der Impferfolg kann nach sorgfältiger Desinfektion und guten hygienischen Vorkehrungen in einem Geflügelbestand beträchtlich verbessert werden (792, 905).

5.8 Immunisierung gegen die aviäre Encephalomyelitis (AE)

Die aviäre Encephalomyelitis ist eine weit in der Welt verbreitete virusbedingte Krankheit.

Epizootiologische Beobachtungen zeigten, daß erwachsene Hühner eine Infektion überstehen und danach langdauernd, wenn nicht gar lebenslänglich immun sind (311, 781). Bei Küken beobachteten Schaaf und Lamoreux (781) eine hohe Erkrankungsrate, wenn sie von jungen Hennen stammten; waren ihre Mütter jedoch alte Hennen, dann traten keine Krankheitsfälle auf. Sie schlossen daraus, daß die Althennen Antikörper auf die Eier übertragen hatten.

Die größte Morbidität und Mortalität der über das Ei infizierten Küken betrug nach den von Gylstorff und Krauss (311) gemachten Erfahrungen innerhalb der ersten 8 Lebenstage bis 95%. Während und kurz nach dem Schlupf sind Küken besonders empfänglich, wenn sie nicht mütterliche Antikörper gegen das eingedrungene Agens besitzen. Die meisten Krankheitsfälle treten im Alter von 2 bis 3 Wochen auf (445); nach Gylstorff und Krauss (311) sind in der 1. Lebenswoche höhere Verluste registriert worden als in der 2. bis 3. Woche.

Die Stärke der Immunität nach natürlicher Infektion ist in den einzelnen Beständen unterschiedlich und kann auch beim Einzeltier außerordentlich schwanken (875). Dadurch erklären sich einzelne sporadische Krankheitsfälle, die keinen seuchenhaften Verlauf nehmen. Im allgemeinen ist der Immunitätsgrad einer durchseuchten Herde trotz dieser Schwankungen ausreichend, um die Küken vor einer natürlichen Infektion zu schützen (631). Taylor und Schelling (875) wiesen nach, daß zwischen dem Antikörpergehalt im Hühnerserum, Dotter und Kükenserum eine enge Korrelation besteht.

Die Prophylaxe bewegt sich in zwei Hauptrichtungen:

1. Ausschluß von Herden, die für die aviäre Encephalomyelitis empfänglich sind, d.h. die noch keine Immunität erworben haben, und

2. Durchführung von Impfungen mit inaktivierten Vaccinen oder mit lebendem Virus.

Unter den Totimpfstoffen verdient die intramuskuläre Anwendung einer Beta-Propriolacton-Vaccine besondere Beobachtung. Sie wurde erstmalig von Schaaf (783) entwickelt und hat den Vorteil, keine postvaccinalen Reaktionen zu hinterlassen. Die Impferfolge wurden als gut bezeichnet (139), doch haftet dieser Methode zweifelsohne der Mangel an, daß jedes einzelne Tier vacciniert werden muß. Da auch eine relativ hohe Virusdosis je Tier erforderlich ist, sind die Kosten für die Vaccine hoch und überschreiten bei weitem die für die Anwendung einer Lebendvaccine erforderlichen (445, 474). Die Immunität hält relativ lange an, wie Butterfield und Mitarbeiter (133) nachgewiesen haben. Nach 6 Monaten waren alle noch sicher immun, und nach 9 Monaten erwies sich von 25 Hühnern nur 1 Tier als nicht mehr immun.

Zur Anwendung von vermehrungsfähigem Virus als Lebendvaccine gelangt das attenuierte (eadaptierte) AE-Virus, das infolge des Adaptionsprozesses seine Kontagiosität weitgehend eingebüßt, seine immunisierende Wirkung aber beibehalten hat. Besonders geeignet sind enterotrope, für das Zentralnervensystem möglichst apathogene Virusstämme (142).

Von Bülow (122) prüfte 3 Virusstämme auf ihre diesbezüglichen Eigenschaften. Während 2 Stämme stark neurotrop und nicht enterotrop wirkten, war der Stamm C 2653 relativ apathogen für das Zentralnervensystem und wirkte ausgesprochen enterotrop. Dieser Stamm wurde als Impfvirus für die Praxis empfohlen. Gylstorff und Krauss (312) prüften unter anderen diesen Stamm in Großversuchen und erzielten mit ihm gute Ergebnisse.

Nach einigen Autoren (198, 311, 312, 474) dürfen Lebendimpfstoffe nur unter folgenden Voraussetzungen eingesetzt werden: zunächst muß die Immunitätslage der Elterntierherden geklärt werden.

Zuchthennenherden, von denen Bruteier in den nächsten 4 Wochen gesammelt werden sollen, dürfen im Bestand nicht vorhanden sein. Hier kommt es zur Virusverschleppung, die Erkrankungen von Küken zur Folge haben können. Von der zu immunisierenden Herde müssen die Kondition und das Alter bekannt sein. Die Herde soll zum Zeitpunkt der Vaccination älter als 10 Wochen, jedoch nicht über 16 Wochen alt sein. Bei zu früher Impfung besteht die Möglichkeit des Auftretens von Krankheitserscheinungen oder - bei Küken mit mütterlichen Antikörpern - schlechter Immunitätsausbildung. Wird die Vaccination später als in dem angegebenen Zeitraum durchgeführt, so können bis 5 Wochen nach der Verabreichung des Virus keine Bruteier aus der Herde entnommen werden, auch dürfen 5 Wochen post vaccinationem keine Tiere der geimpften Herde verkauft werden. Andere Impfungen sind nicht zum gleichen Zeitpunkt auszuführen.

Die Wirkung der Vaccine ist von der Applikationsart abhängig. Bei Vergleichen zwischen intramuskulärer, Wing-Web und oraler Applikation erhielt Schaaf (782) bei den intramuskulär infizierten Küken die besten Ergebnisse, gleichzeitig traten hier aber auch die stärksten klinischen Reaktionen auf. Auch die von Calnek und Jehlich (138) verwendeten Virusstämme (v.Roekel-Stämme) wirkten bei der intramuskulären und Wing-Web-Applikation ziemlich pathogen; es traten hohe Verluste auf, die allerdings bei oraler Verabreichung über das Trinkwasser oder durch direktes Einverleiben in den Kropf völlig vermieden werden konnten.

Die intramuskuläre Injektion von v. Roekel-Virus führte auch bei erwachsenen Tieren zu Lähmungserscheinungen (133).

Die Dosis des v. Roekel-Stammes hatte auf die Virulenz keinen Einfluß, wohl aber auf die Immunität. Es mußten bei der oralen Applikationsart außerordentlich hohe Dosen von dem eiadaptierten Virus (10^6 EID₅₀) an jedes Tier verabreicht werden. Dieser Virusstamm ist in niederen Dosen nicht mehr kontagiös

und vermag in die Darmschleimhaut nicht mehr einzudringen (138, 140).

Durch Auswahl eines nicht adaptierten Virusstammes von guter Immunogenität erreichten Calnek und Mitarbeiter (141) eine befriedigende Immunitätsbildung. Anhand umfangreicher Versuche (312) wurde aufgezeigt, daß die orale Verabreichung eines solchen AE-Virusstammes, der in keiner Weise modifiziert ist, d.h. den Typ des enterotropen Feldvirus repräsentiert, zum richtigen Zeitpunkt völlig gefahrlos ist. Diese Zeitspanne ist das Junghennenalter. In dem Versuch standen 63000 5-19 Wochen alte Jungtiere, sowie 5000 Zuchttiere. Bei sämtlichen Jungtierbeständen wurden keinerlei postvaccinale Reaktionen festgestellt, bei 3 von 6 Zuchtbeständen wurde lediglich ein kurzfristiger Rückgang der Legeleistung vermerkt, wie er bei einer natürlichen Infektion bekannt ist. Das Virus wurde über das Trinkwasser oder durch Pipettieren in den Kropf bei 0,3-100% der Tiere eines Bestandes in einer Dosierung von 4-1000 "Minimum-Infektiösen-Dosen" (MID) pro Tier verabreicht, wobei die Art der Verabreichung (Trinkwasser oder direkte per os-Verabreichung) keinen unterschiedlichen Einfluß auf die Ausbildung der Immunität hatte. Die Inokulation von 100 "MID" bei 1% eines Bestandes wird als zweckmäßig angesehen.

Infolge seiner hohen Kontagiosität wird bei der Infektion weniger Tiere in kürzester Zeit eine Durchseuchung der ganzen Herde erreicht. Dies geschieht genau in derselben Weise wie bei der so häufig ablaufenden "stillen Feiung". Durch Verabfolgung einer entsprechenden Dosis setzt man einen sicheren Infektionsherd. Wie Gylstorff und Krauss (312) in Versuchen feststellten, schieden selbst immune Tiere einige Tage das Virus mit dem Kot aus und sorgten für eine Ansteckung der restlichen Tiere. Bei der Verabreichung der Vaccine über das Trinkwasser müssen außer den bereits genannten Punkten alle jene technischen Maßregeln berücksichtigt werden, wie sie von der Vaccinierung gegen die Newcastle-Disease bekannt sind. Für 250 Tiere werden 10 ml Vaccine auf 10 Liter Trinkwasser verdünnt (474).

Die Kropfimpfung wird in der Weise durchgeführt, daß mindestens 1-2% der Tiere einer Herde - bei Herden unter 200 Tieren auf jeden Fall mehrere Tiere - möglichst an verschiedenen Stellen des Stalles herausgefangen werden. Bei unterteilten Stallungen müssen aus jeder Stallabteilung mindestens 3 Tiere genommen werden. Nun wird jeweils 1 ml Vaccine (1:10 verdünntes Impfstoffkonzentrat) mit einer Pipette im Kropf eines Huhnes deponiert (474).

Calnek und Mitarbeiter (141, 142) empfehlen die Vaccination in einem Alter zwischen 8 Wochen und 3 Wochen vor Legebeginn, da bis zu einem Alter von 8 Wochen u.U. eine mütterliche Immunität mit der Infektion interferiert. Die künstlich gesetzte Infektion ist von einer natürlichen in Bezug auf Verlauf und Wirkung nicht zu unterscheiden.

Virusneutralisierende Antikörper wurden unregelmäßig ab dem 8. bis 12. Tag, in der Mehrzahl der Eier einer Herde ab dem 28. Tag post infectionem nachweisbar. Bei Nachprüfungen des Impferfolges mit dem Eiempfindlichkeitstest zeigten 256 von 273 Herden 80-100% bewegliche Embryonen, 12 60-80% und nur 5 unter 60% (312).

Wie die von Gylstorff und Krauss (312) an 354 Herden ungleichen Alters durchgeführte künstliche Immunisierung mit drei verschiedenen Virusstämmen zeigte, begann eine massive Virusausscheidung mit dem Kot sofort nach der Impfung und war beim Einzeltier nach ca. 14 bis 16 Tagen beendet. Diese 14tägige Virusausscheidung genügte, um eine sichere Infektion des gesamten Bestandes mit dem hochkontagiösen Virus zu gewährleisten, zumal jedes infizierte Tier sofort eine neue 14tägige Infektionsquelle bildete. Bei kleinen Gruppen mit einer größeren Initialinfektion war die Ansteckung aller Tiere, wie der Versuch zeigte, bereits nach 5 Tagen abgeschlossen. Bei großen Herden mußte - schon aus räumlichen Gründen - mit einer längeren Frist gerechnet werden. Doch zeigte die Immunitätsbildung, daß auch hier im Durchschnitt nach ca. 10 bis 12 Tagen die Infektion alle Tiere erreicht hat-

te. Der rapide Beginn der Virusausscheidung führte zu einer explosionsartigen Ausbreitung, ermöglichte eine rasche Durchseuchung auch bei Infektion von nur 1% einer Herde und begünstigte den raschen Aufbau einer allgemeinen Herdenimmunität. 5 Wochen post infectionem wurde von den geimpften Tieren kein Virus mehr verbreitet, auch war im Stall kein infektiöses Virus mehr vorhanden. Nach Greuel (307) hält die Virusausscheidung nach Durchseuchung eines Bestandes 4 Wochen post infectionem an.

Klinische Reaktionen wurden im Anschluß an die Impfung kaum beobachtet. Gylstorff und Krauss (312) berichteten von einem kurzfristigen Rückgang der Futteraufnahme und bei 2 von 9 legenden Herden von einem Abfall der Legeleistung von 6 bis 10% innerhalb einer Woche. Nach Köhler (446) erkrankte ein beträchtlicher Prozentsatz der Küken in den ersten Lebenstagen. Der Autor (446) schloß daraus, daß diese Küken ihre Infektion über das infizierte Muttertier via Dotter erworben hatten. Es konnte leider nicht ermittelt werden, ob die fehlende Immunisierung der Hühner auf eine fehlerhafte Beschaffenheit der Vaccine zurückzuführen, oder ob überhaupt eine genügend hohe Dosis Vaccine an die zu impfenden Hühner gelangt war. Eines wußte man, daß der importierte Impfstoff nicht auf seine Wirksamkeit geprüft wurde.

5.9 Immunisierung gegen Tollwut (Rabies, Lyssa)

Die Tollwut ist eine Anthropeozoonose, hervorgerufen durch ein zur Gruppe der Rhabdoviren(58, 493) gehörendes Virus, das über die verletzte Haut oder über unverletzte Schleimhaut in den Körper eindringt.

Die häufigste Übertragung der Tollwut (90%) erfolgt durch

den Biß tollwütiger Tiere und den in die Bißwunde übertragenen Speichel, aber auch Kratz- und Krallenverletzungen können eine Infektion vermitteln. Selten erfolgt die Übertragung lediglich durch Kontakt mit virusinfizierten Gegenständen.

Im derzeitigen Seuchenzug in Europa und damit auch in der Bundesrepublik dominiert klar die silvatische Verlaufsform (Waldform), die etwa 77,3% des Tollwutgeschehens ausmacht. Auf die urbane Verlaufsform (Haustierr Tollwut) entfallen ca. 22,7%. Der Träger der silvatischen Form ist der Fuchs, der mit etwa 62,2% an diesem Seuchengeschehen beteiligt ist, im urbanen Bereich sind mit etwa 8% die Katze, mit ca. 7% das Rind und der Hund mit etwa 5,4% betroffen (585). Trotz dieser Prozentverhältnisse geht das größte Infektionsrisiko für den Menschen bei uns immer noch von dem Hund aus. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß tollwütige Hunde den größten Aktionsradius haben und nach Hundebissen größere Resorptionsflächen entstehen, wodurch größere Virusmengen in die Wunde gelangen, als bei Biß- und Kratzverletzungen der Katze (585). Die Katze als potentielle Infektionsquelle darf jedoch nicht unterschätzt werden. So verletzten in den Jahren 1967 bis 1969 in Schleswig-Holstein 54,8% Katzen den Menschen, währenddessen nur 15,1% Hunde Menschen gebissen hatten (953).

Das relativ häufig erkrankte Rind stellt eine potentielle Infektionsquelle zumindest für besonders exponierte Kreise der landwirtschaftlichen Bevölkerung dar (585).

Die Tollwut als Zoonose ist gleichermaßen ein veterinär- und humanmedizinisches Problem. Die Tatsache, daß es ohne Tollwut bei den Tieren keine *Lyssa humana* gibt, verlagert die ganze Verantwortung auf die Veterinärmedizin (688).

Die Bekämpfung der Tollwut richtet sich nach der jeweiligen epidemiologischen Situation und den epidemiographischen Ge-

gebenheiten. Einerseits muß der Fuchsbestand als Hauptträger und -verbreiter der Tollwut verringert und andererseits müssen infektionsgefährdete Haustiere und Menschen durch eine Impfung geschützt werden (585).

Beim Menschen kommt nur eine postinfektionelle Impfung in Betracht (221). Sie ist eine therapeutische Maßnahme, die die tödlichen Folgen einer bereits realisierten Infektion abfangen soll.

Ein spezielles, bisher nicht befriedigend gelöstes Problem stellt die Frage nach einer echten Prophylaxe der menschlichen Tollwut im Sinne einer praeinfektionellen Immunisierung beruflich besonders gefährdeter Personen, so z.B. Tierärzte, Förster, Hundezüchter und -händler, dar (759).

Die Schutzimpfung der Tiere gegen Tollwut ist im Gegensatz zu der des Menschen eine praeinfektionelle Impfung und wird bei gesunden Tieren durchgeführt, bevor sie eine Tollwutgefährdung haben (221, 585).

Die Indikationsstellung zur Tollwutschutzimpfung beim Menschen ist für den Impfarzt eine verantwortungsvolle, schwierige Aufgabe. Die Gefahr der Tollwuterkrankung muß mit der einer Impfkomplication strengstens abgewogen werden. Fernerhin muß eine genaue Infektionsanamnese erfolgen, wobei das Hauptaugenmerk auf folgende Fragen zu richten ist (732):

1. hat das Tier Virus ausgeschieden (Virusnachweis positiv)?
2. wies es eindeutige klinische Krankheitszeichen für Tollwut auf?
3. welcher Art war die Exposition?

Die Impfung kann im allgemeinen unterbleiben, wenn auf Befragen der beteiligten Personen eine Infektion ausgeschlossen werden kann (z.B. Biß am Kleidungsstück, Handschuhe, Seifenwaschung), oder wenn das betreffende Tier innerhalb von 1-2 Tagen tierärztlich als "nicht an Tollwut erkrankt..." erklärt

und mindestens zwei Wochen lang beobachtet werden kann, ebenfalls, wenn die Infektionsgefährdung (Biß, Kontakt) länger als 21 Tage vor Beginn der Erkrankung eines tollwütigen Tieres erfolgte (221).

Das Rabies-Expertenkomitee der WHO (942, 943) hat eine Indikationstabelle erarbeitet, die dem Impfarzt eine wertvolle Hilfe bei der Erhebung der Anamnese gibt.

Eichwald und Pitzschke (221) halten eine Behandlung des Menschen nach Belecken der unverletzten Haut - im Gegensatz zu dem WHO-Schema - für unbedingt erforderlich.

Obwohl fast 100 Jahre seit den grundlegenden Untersuchungen Pasteurs (1881-1884) verstrichen sind, fanden bis in die jüngste Zeit hinein in vielen Ländern der Welt primär Gehirngewebs-Vaccinen Anwendung. Sie stellen Modifikationen der Original-Pasteur-Vaccine dar (221). Grundsätzlich dürfen für die menschliche Impfung nur Vaccinen aus inaktiviertem Tollwutvirus verwendet werden.

Nach dem Bericht des Expertenkomitees der WHO (944) wurden mit Ausnahme der USA bis zum Jahre 1965 auf dem Humansektor überwiegend folgende Impfstofftypen benutzt, die aus Gehirnen infizierter Tiere (meist Kaninchen) gewonnen werden:

1. Semple-Vaccine, mit Phenol bei 37°C inaktiviert;
2. Fermi-Vaccine, die trotz Phenoleinwirkung bei 22°C noch eine Restmenge an Virus fixe enthält.

Für die aktive Schutzimpfung des Menschen werden in Deutschland zwei Impfstoffe bevorzugt angewandt:

1. der Impfstoff nach Hempt und
2. die Entenembryo-Vaccine (Duck-Embryo-Vaccine).

Die Entenembryo-Vaccine hat inzwischen die Gehirnimpfstoffe fast vollständig verdrängt.

Erstere werden nur noch in Spezialfällen verwendet.

In der Entwicklung und klinischen Erprobung sind inzwischen auch Zellkulturimpfstoffe. Sobald sich diese Vaccinen durchgesetzt haben, werden sie wegen ihrer Unschädlichkeit bei gleich guter Wirksamkeit alle anderen Impfstoff-Typen verdrängen. Die Frage möglicher postvaccinaler Komplikationen wird sich dann ebenfalls lösen. Die Komplikationsrate nähert sich dann sicher der bei anderen Impfungen.

Der von Hempt (354) hergestellte Wutschutzimpfstoff besteht aus einer feinvermahlenden 10%igen Aufschwemmung der mit Äther sulfur. extrahierten und bei niedrigen Temperaturen bis zur subduralen Avirulenz in Glycerin abgelagerten virus-fixe-haltigen Kaninchen- oder Schaf-Hirnmarksubstanz in 1%iger karbolisierter physiologischer Kochsalzlösung.

Bei Verwendung des Semple-Impfstoffes werden 7-16 täglich zu verabreichende Injektionen von 2 ml als notwendig angesehen (795). Häufigere Impfstoffinjektionen sollen eine bessere Immunität bewirken als die Verabreichung der gleichen Impfstoffmenge in wenigen Injektionen (21, 943). Die Impfserie mit der Hempt-Vaccine besteht aus 6 Injektionen zu je 0,4 ml im Abstand von 24 Stunden und einer Boosterimpfung 4-6 Wochen nach der letzten Impfung (221).

Bei regelrecht durchgeführter Wutschutzbehandlung ist mit dem Beginn des Erkrankungsschutzes ca. ab 18. Tag nach Beginn der Injektionsserie zu rechnen. Bei sofort nach dem Biß einsetzender Wutschutzbehandlung erreicht der Erkrankungsschutz sein Optimum zwischen der 3. und 4. Inkubationswoche. Der durch die Hempt-Vaccine erreichte Schutz hält etwa 6 Monate lang an; bei erneuter Infektion innerhalb dieses Zeitraumes genügt als Auffrischungsimpfung die einmalige Gabe von Hempt-Vaccine (7. Injektion) in gleicher Dosierung.

Erfolgt eine Infektion danach, so ist mit der Wutschutzbehandlung wieder von vorne zu beginnen (858).

Der Mechanismus der aktiven postinfektionellen Immunisierung ist ungeklärt. Sie erfolgt während der Inkubationszeit, die im allgemeinen relativ lang ist und deshalb für die Ausbildung einer Immunität genügend Zeit bietet. Im Tierexperiment erwies sich die postinfektionelle Impfung nur im ausnahmefall wirksam. Die praeinfektionelle Impfung zeigte hingegen tierexperimentell zuverlässige und sichere Wirksamkeit (221).

Der Wert einer Vaccine wird durch ihre Wirksamkeit (Antigenität und Schutzkraft) und durch ihre Unschädlichkeit bestimmt (491).

Erfolgsstatistiken und tierexperimentelle Untersuchungen lassen an dem immunisierenden Effekt vieler Nervengewebsvaccinen nicht zweifeln. Ihr Wert wird jedoch durch eine unterschiedlich hohe neurologische Komplikationsrate eingeschränkt.

Nach Einführung der Tollwutschutzimpfung mittels Hempt-Vaccine traten schon bald bei einem Teil der Patienten unangenehme Begleiterscheinungen in Form lokaler und allgemeiner Reaktionen auf. Gewisse Impfreaktionen sind normal und können sogar eine Voraussetzung für den Wirkungseffekt darstellen (221). Die Vaccine wird im allgemeinen in das nervenarme Unterhautfettgewebe der Abdominalgegend streng subkutan appliziert. Die Injektion soll niemals an derselben Stelle erfolgen, weil dann schockartige Reaktionen auftreten können (221). Auch ist ein Auseinanderziehen der Injektionsfolge (z.B. jeden 2. Tag eine Injektion) wegen der schlechteren Verträglichkeit des Impfstoffes und der heftigen Nebenerscheinungen zu vermeiden. Es kommt bei diesem Vorgehen zu einer stärkeren Sensibilisierung gegen den Impfstoff und seine Begleitsubstanzen, während der Beginn des wirksamen Schutzes gegen die Tollwut hinausgezögert wird (858).

Juckende, gelegentlich auch schmerzende, flächenhafte und stark gerötete Anschwellungen an den Injektionsstellen mit und ohne Beteiligung der regionären Lymphknoten werden nicht selten nach den ersten vier bis fünf Injektionen beobachtet (881). Eichwald und Pitzschke (221) geben für den Hempt-Impfstoff eine Häufigkeit von 0,65% an. Es handelt sich um Überempfindlichkeitsreaktionen, die besonders bei adipösen Patienten und nach versehentlich intrakutaner Injektion vorkommen. Sie werden mit kühlen, feuchten Umschlägen, Antihistaminika oder Calcium-Injektionen behandelt und zwingen nie zum Abbruch der Schutzimpfung (881).

Bereits Sekunden bis Minuten während oder nach der Vaccineapplikation kann das Syndrom eines Impfschocks auftreten. Diese Komplikation wird selten beobachtet. Sie äußert sich in einem plötzlichen Kreislaufkollaps mit Blässe, flachem Puls und Schweißausbruch. Spontan geben die Patienten einen metallischen Geschmack und häufig auch starke Kopfschmerzen an. Krämpfe und Bewußtlosigkeit können als weitere Symptome hinzukommen (881).

Ätiologisch sollen toxische Eigenschaften der Hirnaufschwemmung bzw. der Phenolgehalt der Vaccine (Phenolschock) verantwortlich sein (221, 881). Lepine (508) spricht von einem Proteinschock. Vorbeugend ist ein langsames Injizieren der Vaccine nach vorheriger Aspiration angebracht, um eine Gefäßläsion zu vermeiden (221).

Allgemeinreaktionen bieten bezüglich der Differentialdiagnose besondere Schwierigkeiten. Es werden Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Fieber, Urticaria, Gesichtsoedeme und andere uncharakteristische Symptome beobachtet (881).

Beim Impfstoff nach Hempt traten bei 8% der Patienten Allgemeinreaktionen auf (152), Timm und Schierbaum (880) sahen diese bei 419 Impfungen siebenmal. Bei hartnäckigen Kopf-

schmerzen, anhaltendem Fieber, Apathie oder anderen uncharakteristischen Beschwerden kann es sich nach Timm und Wolter (881) um eine interkurrente oder durch die Impfung provozierte Erkrankung, um eine relativ harmlose Reaktion auf die Impfung oder um Frühsymptome von Neurokomplikationen handeln. Auch muß an die Möglichkeit einer beginnenden Tollwuterkrankung mit kurzer Inkubationszeit gedacht werden. Bei geringstem Verdacht sollte die Impfung sofort unterbrochen und der Patient in die Klinik aufgenommen werden. In Zweifelsfällen empfehlen die Autoren (881) mit der Behandlung ein bis zwei Tage auszusetzen, um die Ursache der Symptome zu klären.

Neurologische Impfschäden sind die gefürchtetsten Komplikationen nach Schutzimpfung mit Gehirnvaccinen. Sie treten meist 1 bis 3 Wochen nach der ersten Injektion auf (17, 105, 218, 221, 670).

Das Risiko, an einer ernsten neurologischen Komplikation zu erkranken, nimmt mit der Zahl der Einspritzungen zu. Appelbaum und Mitarbeiter (17) stellten fest, daß Nebenwirkungen fünfmal häufiger bei Personen auftreten, die 14 Injektionen erhalten hatten, als bei Patienten, die mit 7 oder weniger Injektionen behandelt worden waren. Bei Kindern sollen Impfschäden seltener sein als bei Erwachsenen (601, 670, 928). Bei den von Appelbaum und Mitarbeitern (17) beobachteten 46 Neurokomplikationen erfaßte die Hälfte Kinder im Alter von 3 bis 14 Jahren. Auch sind neurologische Komplikationen bei Intellektuellen eher zu erwarten als bei Primitiven (895). Fernerhin sollen männliche Personen bevorzugt werden (17, 670, 928); so befanden sich unter 46 schweren Impfwischenfällen 36 männliche Personen (17).

Über die Häufigkeit neuroallergischer Komplikationen gehen die Ansichten weit auseinander. Nach Finger (249) traten keinerlei paralytische Komplikationen nach der Hempt-Vaccination

auf. Die Zahlenangaben anderer Autoren schwanken zwischen 0,005% und 0,6% (17, 221, 292, 355, 413, 737, 759, 776).

Nach Kuwert und Mitarbeitern (492), Ott (665) und Winkler (928) traten Impfschäden bei dem Verfahren nach Hempt mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 0,02-0,04% auf. Von Linzenmeier und Kuwert (520) durchgeführte Umfragen in der Bundesrepublik führten zu der Feststellung, daß bei 24684 Impflingen von 1955 bis 1966 eine Neurokomplikationsrate von 1:2057, bei 5323 Patienten der Jahre 1967 bis 1968 eine solche von 1:1065 zu verzeichnen war. Betrachtet man die Impfstatistik vom 1.1.1955 bis zum 31.12.1968, so ergab sich bei 30007 gegen Tollwut geimpften Personen eine Neurokomplikationsrate von 1:1765, die innerhalb dieser Jahre eine steigende Tendenz zeigte.

Für die Hempt-Vaccine in der DDR wird ein Wert von 1:5000 angegeben (928).

Obwohl die virusspezifische Antigenität der Hempt-Vaccine in den vergangenen Jahren verbessert worden ist (44), sind nach 1968 mehrere Neurokomplikationsfälle nach Hempt-Vaccination aufgetreten (824). In diesem Zusammenhang muß ein Fall mit letalem Ausgang bei einem zwölfjährigen Mädchen erwähnt werden. Anders (14) teilte mit, daß bei vier von sechs während der letzten Jahre in Deutschland beobachteten Tollwut Todesfällen des Menschen die Impfung mit der Hempt-Vaccine termingemäß eingeleitet worden war.

Die neurologischen Impfschäden treten im wesentlichen in vier Erscheinungsformen auf (881):

1. Die d o r s o l u m b a l e M y e l i t i s wird am häufigsten beobachtet (197,451,670). Die Prognose ist relativ günstig, meist kommt es innerhalb kurzer Zeit zu einer vollständigen Rückbildung der Symptome. In ungünstigen Fällen kann sich eine vollständige Querschnittslähmung

entwickeln. Die Letalität wird mit 5% angegeben (197, 221, 670).

2. Encephalomyelitiden bzw. Meningo-encephalitiden treten nach Doose und Wiedemann (197), Pampus und Wahle (670) seltener auf. Die Vorhersage ist ungünstig, oft bleiben Dauerschäden zurück (881).
3. Die Landry'sche Paralyse ist wegen ihrer ungünstigen Prognose besonders gefürchtet. In 30% der Fälle sterben die Patienten innerhalb von 1 bis 4 Tagen unter dem Bild der Bulbärparalyse (197, 221, 670).
4. Das Bild der Neuritiden kann vielgestaltig sein (447, 519); neben Hirnnervenlähmungen, isolierten Paresen der Extremitäten und ausgedehnten polyneuritischen Störungen im Sinne eines Guillain-Barré-Syndroms kommen vor. Die Prognose ist günstig. In den meisten Fällen kommt es zur Heilung (881).

Bei dem geringsten Verdacht auf eine Neurokomplikation ist die Schutzimpfung sofort zu unterbrechen und die Klinikeinweisung zu veranlassen. Therapeutisch haben sich Corticosteroide bewährt (105, 221, 670). Antihistaminika sollen von geringerer Wirksamkeit sein (881). Finger berichtete, daß die experimentelle Encephalitis bei Meerschweinchen und Kaninchen durch Pheniramin (Avil) nicht wesentlich zu beeinflussen war (251). Ein Prednisol-Präparat zeigte dagegen eine beträchtliche Therapie-wirkung. Püschner (699) zieht zukünftig für die Therapie nervöser Komplikationen im Anschluß an die Tollwutschutzimpfung des Menschen die Anwendung eines Antilymphozytenserums in Betracht, nachdem Land und Mitarbeiter (500) bei Versuchsratten mit experimenteller allergischer Encephalomyelitis (EAE) in 20% der Fälle bereits aufgetretene Lähmungserscheinungen mit diesem Serum heilen konnten.

Bei den Impfschäden handelt es sich pathologisch-anatomisch

um eine disseminierte perivaskuläre Entmarkungsencephalomyelitis, die sich von der fleckförmigen Encephalitis bei der Tollwut unterscheidet (147, 197, 670). Die entzündlichen Prozesse bei den neurologischen Komplikationen betreffen vorwiegend die weiße Substanz. Perivaskuläre Entmarkungen, Lymphozyteninfiltrate, Gliazellwucherungen und verschieden stark ausgeprägte Nervenzellschädigungen werden beobachtet (197, 670).

Im Vergleich zu dem besonders in anglo-amerikanischen Ländern verwendeten Semple-Impfstoff schnitt die Methode nach Hempt etwas besser ab. So berichteten Gibbs und Mitarbeiter (291), daß bei 15% mit Semple-Impfstoff behandelten Personen EEG-Veränderungen auftraten, die als subklinische Encephalitis gedeutet werden konnten, während Timm und Wolter (882) im Verlauf von 50 Wutschutzbehandlungen nach Hempt nur bei einer Person eine deutliche Allgemeinveränderung des Elektroencephalogramms beobachteten.

Über die Ätiologie neurologischer Schäden nach Tollwutschutzimpfung wurden verschiedene Vermutungen geäußert. Es ist denkbar, daß bei dem klassischen Pasteur'schen Verfahren häufiger Impfversager auftraten, zumal geeignete Wirksamkeitsprüfungen noch nicht erarbeitet worden waren (881). Die Theorie von der Impfwut als Ursache von Impfschäden wurde im älteren Schrifttum häufiger vertreten (131, 132, 244, 835). Nikolitsch's (647) Annahme, daß die Neurokomplikationen auf den Einfluß von Endotoxinen des Impfvirus auf prädisponierte Nervenzellen zurückzuführen seien, konnte bisher ebensowenig bestätigt werden wie die Ansicht, daß durch die Tollwutschutzimpfung latente neurotrope Erreger aktiviert werden (306).

Es erhob sich nun die Frage nach dem den paralytischen Komplikationen pathogenetisch zugrundeliegenden Prinzip. Daß es sich dabei nicht um ein virusbedingtes Krankheitsbild handeln konnte, ergab sich aus der Tatsache, daß die Encephalomyelitis

auch bei Verwendung von sicher abgetötetem Virus enthaltenen Impfstoffen vom Semple-Typ als Komplikation auftrat (249).

Die nach Impfung mit Gehirnvaccinen bei Patienten und Versuchstieren zu beobachtenden Erkrankungen waren Ausgangspunkt für die von Rivers und Mitarbeitern (747, 748) durchgeführten Untersuchungen. Diese Autoren konnten erstmalig durch Injektion von nicht virushaltigem Gehirngewebe bei Versuchstieren ein Krankheitsbild erzeugen, das dem nach Injektion von Tollwutvaccine entsprach. Sie erbrachten mit diesen Versuchen den Beweis, daß das in der Tollwutvaccine in hoher Konzentration enthaltene Gehirngewebe per se Lähmungen und andere neurologische Ausfälle nach parenteraler Zuführung auslösen kann.

Die bei den Menschen auftretenden paralytischen Komplikationen zeigten weitgehende Übereinstimmungen in morphologischer und pathogenetischer Hinsicht mit der experimentellen allergischen Encephalomyelitis (EAE) der Versuchstiere. Zahlreiche Wissenschaftler konnten nach Applikationen von homologem und heterologem Nervengewebe mit und ohne Adjuvantien bei verschiedenen Versuchstieren akute disseminierte Encephalomyelitiden reproduzieren (400, 410, 411, 527, 633, 635).

Nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse handelt es sich bei den Neurokomplikationen um einen allergischen Vorgang, der durch einen in der Vaccine enthaltenen encephalitogenen Faktor ausgelöst wird (221, 248, 249, 250, 491, 670, 909).

Dieser encephalitogene Faktor ist an das Myelin des Zentralnervensystems gebunden und stellt ein äthanollösliches Gehirnantigen dar (491). Er hat u.a. Proteineigenschaften, könnte also ein Proteolipid sein (521).

Zahlreiche von Finger (249) an Meerschweinchen durchgeführte Versuche bewiesen weiterhin, daß unmodifiziertes Rückenmarksgewebe, inkorporiert in komplettes Freund'sches Adjuvans, über

eine stärkere EAE induzierte Potenz verfügt als Hirngewebe. Die höhere Encephalitogenität des Rückenmarkgewebes ist an die Markscheiden gebunden. Aus diesem Grunde sollte man darauf verzichten, als Ausgangsmaterial für die Impfstoffproduktion Rückenmarkgewebe zu wählen.

Die Frage, ob der in Deutschland fast ausschließlich verwendete Äther-Glyzerin-Impfstoff nach Hempt für eine zuverlässige Immunisierung gegen Tollwut überhaupt geeignet ist, veranlaßte Kuwert (491), diesen Impfstoff auf seine Antigenität, prae- und postinfektionelle Schutzkraft und Encephalogenität zu prüfen. Da dem humoralen Antikörper bei der Lyssa-Immunität nicht die zentrale Rolle beigemessen wird, hat man die Voraussetzung für seine Ausbildung, die virusspezifische Antigenität der Vaccine, gleichermaßen unterschätzt (491).

Eine Grundlage zur objektiven Einschätzung der Antigenität einer Vaccine ist die Ausbildung neutralisierender Antikörper bei Geimpften. Kuwert (491) bestimmte daher die Titerhöhe neutralisierender Antikörper in den Seren von 32 Personen und 20 Hunden. Nach Applikation von 3 Vaccinedosen konnten bei 14 von 15 Probanden keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen werden. Nach 7 Vaccinedosen wies nur 1 Patient einen Titer von 1:16 auf. Vier Wochen nach Applikation von 3-6 Vaccinedosen konnten lediglich bei 11 von 20 Versuchshunden neutralisierende Antikörper im unverdünnten Serum nachgewiesen werden. Weitere Versuche führten zu dem Ergebnis, daß die virusspezifische Antigenität der Vaccine gering war, und diese von der organspezifischen Antigenität übertroffen wurde. Alle Versuchstiere entwickelten hohe komplementbindende Antikörper-Werte, die etwa am 18. Tag post injectionem ihr Maximum erreicht hatten gegen das organspezifische Gehirnhapten.

Nach Einführung des Freund'schen Adjuvans zur Erzeugung einer experimentellen allergischen Encephalomyelitis (EAE) durch

Kabat und Mitarbeiter (410) wurde die Möglichkeit zur Encephalitogenitätsprüfung bei Tollwutvaccinen vorerst nicht wahrgenommen. Erst 1961 versuchte Finger (250) bei Meerschweinchen unter Verwendung mehrerer Modifikationen des Freund'schen Adjuvans mit dem Gehirngewebe aus dem Hempt-Impfstoff eine EAE zu induzieren, was ihm jedoch nicht gelang. Aus seinen Versuchen zog Finger (248) den Schluß, daß durch den Ätherisierungsprozeß der Virusfixe-haltigen Marksubstanz das organspezifische Antigen weitgehend entfernt worden ist und daher nach Applikation der Hempt-Vaccine beim Menschen kaum mit postvaccinalen paralytischen Komplikationen zu rechnen sei.

In analogen Versuchen konnte Kuwert (491) ebenfalls bei Kaninchen keine EAE hervorrufen, während die Kontrollen, die frisches Gehirngewebe und Freund'sches Adjuvans erhielten, alle an einer experimentellen allergischen Encephalomyelitis erkrankten. Nach Kuwert (491) ist die Encephalitogenität der Hempt-Vaccine im Tierversuch als gering zu bezeichnen. Nach ihm sind für die Beurteilung eines Impfstoffes letztlich die Reaktionen an Patienten ausschlaggebend.

Im Hinblick auf die zunehmende Verseuchung der Bundesrepublik mit Tiertollwut, sowie das Auftreten menschlicher Tollwut Todesfälle (14) und der Anstieg neurologischer Komplikationen nach Vaccination, sind nach Kuwert (491) die Handhabung des Prüfungsmodus und die verwendeten Prüfmethode (Hempt- und Habeltest, 227, 471/2) als unzureichend zu bezeichnen. Kuwert (491) fordert daher neben der Verbesserung der Prüfungsbestimmungen von Tollwutvaccinen die Herstellung hochwertiger und unschädlicher, d.h. virusantigenstarker, nichtinfektiöser Impfstoffe ohne encephalitogene Nebenwirkung.

Die Feststellung von Kabat und Mitarbeitern (410), nach der

eine allergische Encephalomyelitis bei Affen nach Applikation von fetalem Kaninchengehirn ausblieb, war richtungsweisend für die Anstrengungen zur Verbesserung der Tollwutvaccinen. Da das allergenwirkende Myelin im fetalen Zentralnervensystem nicht präformiert ist und erst mehrere Tage post partum auftritt, war in der Verwendung des Gehirnes säugender Laboratoriumstiere die Möglichkeit zur Gewinnung allergenfreier Vaccinen gegeben (909). Solche Impfstoffe mit hoher virusspezifischer Antigenität wurden aus Gehirnen von Babyratten (874), Babymäusen (277) sowie Babykaninchen (294) hergestellt.

Die Nachteile, die bei der Anwendung der konventionellen Nervengewebsvaccinen und der Massenproduktion von Babygehirnvaccinen bestehen, entfallen i.d.R. bei Tollwutimpfstoffen, die aus dem Brutei und aus Gewebekulturen gewonnen werden.

Die bisherigen Forschungsergebnisse zeigen, daß beim Einsatz derartiger Impfstoffe einerseits die Gefahr der Neuroallergie weitgehend eliminiert ist, andererseits die virusspezifische Antigenität, besonders bei den Gewebekulturimpfstoffen, wesentlich gesteigert werden konnte (909).

Der einzige, derzeitige handelsübliche und hirngewebsfreie Impfstoff stellt die in den fünfziger Jahren entwickelte Enteneivaccine dar (673), die von dem Serum- und Impfinstitut in Bern in Lizenz amerikanischer Firmen produziert wird und unter staatlicher Kontrolle in der Schweiz steht (495). Die Enteneivaccine ist nach den Untersuchungen amerikanischer Autoren (305) in der Verträglichkeit positiver zu beurteilen als der Gehirngewebeimpfstoff. Insbesondere ist die Neuropathogenität dieser Vaccine mit Werten von 1:25.000 bis 1:100.000 (859) erheblich reduziert.

Der Nachteil dieses Impfstoffes besteht in der Notwendigkeit, 14 Injektionen à 1,0 ml an 14 aufeinanderfolgenden Tagen periumbilical in das subkutane Gewebe durchführen zu müssen (495, 858, 859).

Fernerhin sind nach Peck und Kohlstaedt (674) sowie Stille und Helm (859) lokale Reaktionen teilweise stark ausgeprägt. Ungefähr 25% der geimpften Personen zeigten nach der zweiten bis dritten Impfung lokale Überempfindlichkeitsreaktionen und teilweise auch generalisierte Lymphadenopathien, die bei Vorliegen einer Hühnereiweißallergie auch schon nach der ersten Vaccinedosis auftreten können (495).

Stille und Helm (859) impften 73 Patienten mit der inaktivierten Enteneivaccine und beobachteten den Höhepunkt dieser lokalen allergischen Reaktion nach der 4. bis 5. Impfung am 6. bis 10. Tag, die gegen Ende der Impfserie geringer wurde. Stille und Helm (859) hielten diese lokalen Beschwerden eher für normale Impfreaktionen und nicht für eigentliche Komplikationen.

Vergleichende Untersuchungen über die Encephalitogenität des Gehirngewebe-Impfstoffes und die der Entenei-Vaccine führten Gibbs und Mitarbeiter (291) sowie Timm und Wolter (882) durch. Bei 22 Patienten, die mit Entenembryo-Impfstoff behandelt worden waren, traten keine Veränderungen im Elektroencephalogramm auf, jedoch konnten bei 15% der mit dem Semple-Typ des Gehirngewebe-Impfstoffes Geimpften Abweichungen im Hirnstrombild nachgewiesen werden (291). Nach Timm und Wolter (882) wurden nach Hempt-Vaccination in einem geringeren Prozentsatz bis zum 24. Tag nach Beginn der Impfung elektroencephalographische Veränderungen registriert, während nach Entenei-Vaccination keine pathologischen Elektroencephalogramme vorlagen.

Von Kuwert und Mitarbeitern (495) vorgenommene Untersuchungen ergaben, daß die Enteneivaccine über eine virusspezifische Antigenität verfügt, die derjenigen der Hempt-Vaccine entspricht und ihr sogar überlegen ist.

Während Koch (441) nach Hempt-Vaccination bei 77% aller Patienten virusneutralisierende Antikörper nachwies und durch die Boosterung ca. 4 Wochen nach der Impfung einen Anstieg

von 68% auf 90% positiver Seren erreichte, betrug bei allen 47 postinfektionell mit der Enteneivaccine geimpften Personen bereits 3 Wochen nach der Impfung die Antikörperkonversionsrate 100% bei einem Mittelwert der Antikörper von 1:70 (495). Kuwert und Mitarbeiter (495) wiesen noch 26 Wochen nach Beginn der Impfung bei allen Impfungen neutralisierende Serumantikörper bei einem Mittelwert von 1:35 nach, hingegen fanden Vivell und Mitarbeiter (907) nach Beginn der Hempt-Vaccination bei nur 38% ihrer Impflinge Antikörper an der unteren Grenze der Nachweisbarkeit (1:5). Besonders interessant waren die von Kuwert und Mitarbeitern (495) ermittelten Befunde nach prophylaktischer, praeinfektioneller Impfung mit Entenei-Vaccine. Vier Wochen nach einer Einzelimpfung konnten bei 9 Probanden in jedem Falle neutralisierende Antikörper bei einer Titerhöhe zwischen 1:16 und 1:512 nachgewiesen werden. Die Titerwerte nach zweimaliger und dreimaliger Impfung im Abstand von 4 Wochen unterschieden sich nicht signifikant von den nach einer Impfung ermittelten Ergebnissen.

Nach Stille und Helm (859), Kuwert und Mitarbeitern (495) ist der Enteneivaccine wegen ihrer viel besseren Verträglichkeit zur postinfektionellen und praeinfektionellen Schutzimpfung sowie zur Revaccination eindeutig der Vorzug vor dem Hempt-Impfstoff zu geben. Stille und Helm (859) empfehlen darüber hinaus die Enteneivaccine zur Weiterimpfung bei Auftreten von Komplikationen nach der Hempt-Impfung, bei Allergikern, bei Personen mit organischen Hirnschäden, bei Graviden und Kindern und möchten fernerhin diese Vaccine auch bei schwacher Impfindikation eingesetzt sehen.

Ein weiterer Impfstoff ist im Augenblick in Entwicklung: er wird vom Lyssa-Virus gewonnen, das auf diploiden Zellkulturen menschlichen Ursprungs (WI-38-Zellen) gezüchtet wurde. Vorteil dieses Impfstoffes ist sein Freisein von allergisierenden Begleitstoffen. Es ist zu erwarten, daß bei diesem

Impfstoff nicht mehr die bisher gefürchteten neuroallergischen Komplikationen auftreten werden (858).

Im Hinblick auf den im Einzelfall fraglichen Effekt der alleinigen aktiven Immunisierung wird heute die kombinierte aktive und passive Immunisierung empfohlen (732, 759). Die passive Immunisierung mit Hyperimmunserum oder daraus hergestellten Gammaglobulinen hat die Aufgabe, das Lyssavirus vor seinem Eindringen in das Nervensystem zu neutralisieren (759). Obwohl nach Roemer (759) von diesem Verfahren wahrscheinlich nur bei Fällen, die innerhalb der ersten drei Tage behandelt werden können, eine Wirkung zu erwarten ist - die größten Chancen dürften innerhalb der ersten 24 Stunden bestehen - wird die zusätzliche Anwendung von Immunserum von der Weltgesundheitsorganisation (943) für alle schwer Gefährdeten (mehrfache Verletzungen, Verletzungen im Kopfbereich) ohne zeitliche Begrenzung angeraten. Die nach frühzeitiger Serumgabe meist zu beobachtende Verlängerung der Inkubation kann für die Ausbildung eines sich anbahnenden aktiven Impfschutzes einen Zeitgewinn bedeuten.

Entscheidend für den Erfolg ist ein möglichst rasches Einsetzen der kombinierten Impfung. Die WHO (943) empfahl, nach nur einmaliger Gabe von antirabischem Serum (mindestens 40 IE/kg Körpergewicht) innerhalb der 24-Stundengrenze eine Serie von 14-täglichen Vaccineinjektionen folgen zu lassen, die durch 2 Booster-Injektionen im Abstand von 10 und 20 Tagen nach abgeschlossener Impfung ergänzt werden sollen, wobei das Impfschema für die Hempt-Vaccine abgeändert werden muß (221).

Gegen eine Kombination von aktiver und passiver Immunisierung sind Einwände erhoben worden, da die Anwendung von antirabischem Immunserum, das meistens von Pferden (in einigen Ländern von Eseln und Maultieren) gewonnen und in gereinigter und konzentrierter Form verabfolgt wird, wie jede therapeutische und prophylaktische Applikation tierischen Serums, mit dem

Risiko anaphylaktischer und allergischer Reaktionen durch artfremdes Eiweiß belastet ist (221, 732, 759, 881).

Nach den Ausführungen der Weltgesundheitsorganisation (944) wird die Serumkrankheit mit einer Häufigkeit von 15 bis 25% angegeben.

Eine sorgfältige Anamnese sowie Vortestungen mit der Ophtalmo- und Intrakutanprobe, langsame Injektion unter sorgfältiger Beobachtung des Patienten sind notwendig, um Zwischenfälle zu vermeiden (881).

Schwerwiegender erscheint der von einigen Autoren (21, 22) erhobene Einwand, daß das Immunserum unter Umständen die Ausbildung einer ausreichenden aktiven Immunität zu hemmen vermag. Dieser negative Effekt scheint nur durch eine sehr hohe, auf zahlreiche Injektionen verteilte Gesamtdosis des Tollwutimpfstoffes zu überwinden zu sein (759). In der Praxis hat sich die Serumprophylaxe in Verbindung mit der aktiven Immunisierung bewährt (221, 759).

Für die Impfung der Hunde stehen Impfstoffe aus inaktivierten Erregern und Lebendimpfstoffe auf der Basis von attenuiertem Eivirus und Kulturvirus zur Verfügung.

Bei den Impfstoffen aus inaktivierten Erregern handelt es sich entweder um Impfstoffe, die aus Gehirnen von mit Virus-fixe infizierten Versuchstieren, z.B. Kaninchen, Schafen, Ziegen oder aus Zellkulturen hergestellt werden, wobei die Inaktivierungsverfahren, das Adsorptionsmittel bzw. Adjuvans variieren. Die bekanntesten Impfstoffe auf dieser Basis sind die Hempt-Vaccine (Kaninchen, Phenol, Äther), die Semple-Vaccine (Kaninchen, Schaf, Ziege), die Bar Rab-Fort Dodge-Vaccine (Hamsternierenkulturen, Beta-Propriolactone).

Bei den Lebendimpfstoffen kommen praktisch nur infrage die Flury LEP-Vaccine (40.-60. Eipassage), die Flury-HEP-Vaccine (über 180. Eipassage) und der über Schweinenieren-

zellen gewonnene ERA-Impfstoff (221, 585, 909).

Wie schon erwähnt, hat beim Menschen die postinfektionelle Vaccination die Hauptbedeutung, während bei den Tieren ausschließlich der prophylaktische Einsatz im Vordergrund steht.

Die inaktivierten Vaccinen sollen keine lebensfähigen Viruspartikel mehr enthalten, so daß die Gefahr einer durch die Impfung verursachten Tollwutinfektion nicht besteht (221).

Der Nachteil dieser Impfstoffe liegt in der relativ kurz dauernden Immunität, die höchstens ein Jahr anhält. Um sie zu verlängern, ist nach 6-12 Monaten eine Revaccinierung notwendig (124, 221, 366).

Neben meist nur unbedeutenden Reizerscheinungen und kurzdauernder Schmerzhaftigkeit (698) traten gelegentlich an der Impfstelle Abszesse auf (256).

Bei Anwendung des Phenol-Impfstoffes wurden Zweifel geäußert, ob das Virus in dieser Vaccine wirklich vollständig inaktiviert sei (221). Bailly (24) konnte jedoch bei intracerebraler Verimpfung an Kaninchen nie Tollwut erzeugen.

Impfdurchbrüche wurden selten beobachtet, sie traten bei einigen Hunden zwischen 2 bis 12 Monaten (149, 256) post vaccinationem auf.

Die Erkrankung eines Hundes mit Tollwuterscheinungen 14 Tage nach der Impfung, und der Nachweis Negrischer Körperchen nach der Tötung, führten Starr und Mitarbeiter (851) auf eine natürliche Infektion zurück.

Am gefürchtetsten sind die postvaccinal auftretenden Paresen und Paralyzen (126, 736, 749) sowie disseminierte Encephalomyelitiden (649).

Foley (256) hingegen konnte bei 15.000 mit Phenol-Vaccine geimpften Hunden keinen einzigen Fall von postvaccinaler Lähmung beobachten.

Die Hempt-Vaccine, die in der Humanmedizin breiteste Anwendung findet, wurde auch am Hund erprobt. In Jugoslawien wird sie seit vielen Jahren zur Vaccinierung von Hunden und Katzen eingesetzt (649).

Zunker und Bulling (956) kamen aufgrund ihrer Untersuchungen an 56 Hunden zu dem Urteil, daß die Hempt-Vaccine ungeeignet sei. Eine Schutzwirkung war meist nur dann zu erkennen, wenn sich die Infektionsdosis der Dosis letalis minima näherte. Nach Bindrich und Kuwert (82) erwies sich die Hempt-Vaccine ebenfalls als unwirksam, wobei von 20 Hunden 7 einer Testinfektion erlagen. Erst nach 6 praeinfektionell verabreichten Vaccinedosen von je 4 ml konnte eine gewisse Schutzkraft erzielt werden. Günstige Ergebnisse hatte dagegen Schindler (793) festgestellt, bei dem alle Versuchshunde eine Testinfektion überstanden. Wöhle (939) impfte ein Hundekollektiv mit Hempt-Vaccine, das ein Jahr später einer Belastungsinfektion mit einem virulenten Straßenvirus-Stamm unterzogen wurde. Keines der Tiere erkrankte.

Die Formolvaccine wird als sicher inaktiviert betrachtet. Hunde erhalten 2 mal 20 ml subkutan, wobei die zweite Injektion drei Wochen nach der ersten gegeben wird.

Dieser Impfstoff wird in Nord- und Äquatorialafrika, Niederländisch-Indien sowie in Thailand eingesetzt (221). Aus Marokko berichtete Chevrier (149) über 5 Todesfälle bei Hunden, die innerhalb von 2 bis 12 Monaten post vaccinationem auftraten. Nach Aussagen des Autors (149) befanden sich die Tiere z.Zt. der Impfung im Stadium der Inkubation.

Ein Adsorbatimpfstoff wurde in Österreich Ende der vierziger Jahre entwickelt, der 10% Virus-fixe-Gehirn zum Teil vom

Pferd und zum Teil vom Hund enthielt (339). Wie die von Hecke (339) an Hunden durchgeführten Versuche zeigten, erwies sich dieser avirulente Adsorbatimpfstoff der Formolvaccine überlegen. Der Impfstoff bewirkte nach einmaliger Verabreichung bei zahlreichen Hunden eine Immunität, die einer intracerebralen Testinfektion widerstand.

Im Jahre 1951 wurden in Österreich 12.438 Hunde mit nicht infektiösem Adsorbatimpfstoff aus Pferdehirn und 5.905 Hunde mit aus Hundegehirn hergestellter Vaccine geimpft (339). Diese Impfkation führte zu folgenden Ergebnissen: Virusfixe-Erkrankungen traten in keinem Fall auf. Trotz dieser unverkennbaren Vorzüge hatte der Adsorbatimpfstoff auch erhebliche, z.T. unerwartete Nachteile. Er erzeugte bei etwa 50% der geimpften Hunde Lokalreaktionen in Form von Knötchen, die nach wenigen Tagen wieder verschwanden oder sich bis zu Kastaniengröße vergrößerten und viele Wochen bestehen blieben. In Einzelfällen bildeten sich infolge sekundärer Verunreinigungen bzw. bakterieller Infektionen Abszesse und Phlegmonen.

Schwerwiegender waren postvaccinale Lähmungen bei über 500 Fällen. Die ersten Anzeichen der beginnenden Erkrankungen stellten sich nach Pferde-Adsorbatimpfstoff 3 bis 23 Tage, nach Hunde-Adsorbatimpfstoff meist 6 bis 21 Tage post vaccinationem ein und äußerten sich in Mattigkeit, Freßunlust. Auch Unruhe oder eine Überempfindlichkeit bei Berührung (Aufschreien und Abwehrbewegungen), Fieber wurden bei einigen Fällen beschrieben. Nach wenigen Tagen traten zentralnervöse Symptome in den Vordergrund. Oft lag der Hund plötzlich gelähmt da; in anderen Fällen begann die Erkrankung mit Krämpfen verschiedener Art. Schmerzhaftigkeit des ganzen Körpers besonders aber des Rückens und der Wirbelsäule wurden beobachtet. Gelegentlich wurde Juckreiz bemerkt, bei einigen Hunden war die Tastempfindlichkeit oder auch das Seh- oder Hörvermögen bis zur Blindheit bzw. Taubheit gestört. Alle Erscheinungen dauerten selten lange an und gingen rasch in Lähmungen über, die, verbunden mit Atemnot, bei zahlreichen

Hunden zum Tode führte, wobei die Mortalitätsrate ein Drittel der Erkrankungsfälle ausmachte.

Die Erkrankung nach Impfung mit Pferde-Adsorbatimpfstoff führte im allgemeinen schneller zum Tode (im Durchschnitt am 16. Tag nach der Impfung) als nach Vaccination mit dem Hunde-Adsorbatimpfstoff (im Durchschnitt am 18. Tag). 82% der tödlich erkrankten Hunde starben in der ersten Woche; überlebten sie diese, überstanden sie die Krankheit meist. Der Heilungsprozeß erstreckte sich oft über sechs und mehr Wochen.

Pferdegehirn-Adsorbatimpfstoff verursachte 3,6% Lähmungen, während mit Hundegehirn-Adsorbatvaccine behandelte Tiere nur zu 0,35% an Lähmungen erkrankten. Da es in keinem einzigen Fall gelungen ist, im Gehirn oder Rückenmark der erkrankten Hunde im Tierversuch ein Virus nachzuweisen, und auch aktives Virus im Adsorbatimpfstoff niemals vorhanden war, konnte also ein Virus als Ursache der Lähmungen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Die Tatsache, daß bei Impfungen Pferdegehirnmaterial subkutan einverleibt wurde und nach einer zweiten Impfung siebenmal soviel Lähmungen eintraten, sprach eindeutig für eine Überempfindlichkeitsreaktion, wobei die Hunde durch die Erstimpfung gegen Pferdegehirnmaterial sensibilisiert worden waren. Auch Hecke (339) ist der Ansicht, daß es sich bei der postvaccinalen Encephalomyelitis um eine allergische Reaktion gegenüber Gehirns substanz handelt.

Die von Hecke (339) veranlaßten Impfungen führten fernerhin zu dem Ergebnis, daß die wiederholte Einverleibung derselben Gehirnart zehnmal soviel Lähmungsfälle verursachte, als die Einverleibung eines anderen bzw. arteigenen Gehirnmaterials im adsorbierten Zustand. Es wurde also der Beweis erbracht, daß die allergische encephalomyelitische Reaktion nicht nur organspezifisch, sondern auch artspezifisch ist.

Eine individuelle Disposition für neuroallergische Reaktio-

tionen schloß Hecke (339) nicht aus. Hochwertige Rassehunde waren in vielen Fällen anfälliger.

Weiterhin traten in Gebieten, in denen Staupe stark verbreitet war, auch die postvaccinalen Lähmungen häufiger auf. Es scheint, daß Staupe die Bereitschaft zu diesen Störungen am Zentralnervensystem fördert.

Die Glyzerin-Phenol-Vaccine besteht aus 10%iger Gehirn-emulsion, die zur Abschwächung einen Phenolzusatz und zur Konservierung des verwendeten Virus-fixe Glyzerin erhält. Bei intracerebraler Injektion von 0,2 ccm muß bei Kaninchen eine Virus-fixe-Erkrankung entstehen. Ein Hund erhält 5-6 ml subkutan; die Immunität hält etwa 1 Jahr an (221, 304).

Mit einer Karbol-Glyzerin-Vaccine wurden 1950/1951 in Österreich insgesamt 29.558 Hunde erstmalig vacciniert (304). Kleine Hunde erhielten 2 ccm, größere 5 ccm subkutan. Im Anschluß an diese Impfungen wurden verschiedentlich Schwellungen, Abszeßbildung, Nekrosen und Gasbranderkrankungen beschrieben. In Ungarn beobachtete Schwanner (831) bei 3.705.600 Impfungen derartige Lokalreaktionen, wobei 148 Fälle infolge aseptischer Allgemeinerkrankungen tödlich verliefen. Man kann annehmen, daß diese lokalen Impfschäden offenbar Folgen zufälliger Infektionen während des Impfaktes waren, die dem Impfstoff selbst nicht zur Last gelegt werden können (304).

Virus-fixe-Erkrankungen (Impfwut) wurden von Graushuber (304) und Hecke (339) beobachtet und eingehend beschrieben. Bei den nach Wutschutzimpfungen gestorbenen oder getöteten Hunden wurde in jedem einzelnen Fall das Zentralnervensystem im Tierversuch auf das Vorhandensein von Virus-fixe geprüft (304). Es konnte im ZNS nachgewiesen werden. Der pathologisch-anatomische Befund verlief bei allen diesen Tieren negativ, ebenso wurden nie Negrische Körperchen gefunden.

Die Hunde erkrankten meist zwischen dem 7. bis 10. Tag (304) und starben am 11. bis 14. Tag post vaccinationem (304, 339).

Im Gegensatz zu den von Graushuber (304) und Hecke (339) beobachteten Virus-fixe-Erkrankungen, sah Schwanner (831) in Ungarn bei mit dem Karbol-Glyzerin-Impfstoff vaccinieren Hunden keinen einzigen Fall einer Virus-fixe-Infektion. Schwanner (831) berichtete nicht, ob von den im Anschluß an die Impfungen gestorbenen oder getöteten Hunden ein Tierversuch durchgeführt wurde. Nach Graushuber (339) erscheint es jedoch sehr wahrscheinlich, daß es sich bei den als postvaccinale Lähmungen bezeichneten Fällen doch um Virus-fixe-Wut gehandelt hat.

Die Auslösung einer Impfwut bei Hunden hängt zum Großteil von dem verwendeten Virus-fixe-Stamm und dessen Dosierung, zum Teil auch von der Disposition des Impflings ab (304).

Was nun die Virus-fixe-Stämme anbelangt, hat ja das Passagevirus, extrem neurotrop werdend, nach und nach seine infektiöse Kraft für das subkutane Bindegewebe verloren. Diese Unschädlichkeit ist aber weit davon entfernt, vollständig zu sein (24).

Für das Auftreten von Virus-fixe-Infektionen macht Graushuber (304) fernerhin die Applikationsart verantwortlich. Nach intramuskulärer Injektion erkrankten 5 von 14 Hunden 7 bis 9 Tage nach der Infektion unter typischen Erscheinungen einer Impfwut, die am 10. bzw. 12. Tag p.i. verstarben. Im Tierversuch wurde bei diesen Tieren Virus-fixe im Zentralnervensystem nachgewiesen.

Hunde, die mit großen Virismengen subkutan geimpft wurden, blieben dagegen gesund.

Nach Bailly (24) hängt das subkutane Angehen von Virus-fixe einzig und allein vom Zufall ab, ob mit der injizierten virulenten Aufschwemmung ein Nerv oder eine Nervenendigung in Kontakt tritt.

Als weitere Impfschäden nach Karbol-Glyzerin-Vaccination wurden von Graushuber (304) und Hecke (339) postvaccinale Lähmungen gesehen. Durch intracerebrale Überimpfung von Gehirn-

material dieser Hunde auf Kaninchen oder Meerschweinchen konnte in keinem Fall Virus-fixe nachgewiesen werden, ebenso waren Negrische Körperchen nie feststellbar (304). Zum Unterschied von Virus-fixe-Infektionen verwendete bei den postvaccinalen Lähmungen kein Tier innerhalb der ersten zwei Wochen (304).

Stryszak (866) wies nach, daß die im Verlauf der Schutzimpfungen beobachteten Impfparesen durch das Virus-fixe hervorgerufen waren. Es gelang ihm nämlich, die Krankheit von Hunden auf Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde zu übertragen und in einigen Passagen weiter zu führen.

Strzelecki (871) berichtete über einige Aborte innerhalb von 2 Wochen post vaccinationem.

Bei einer enzootischen Tollwutverseuchung von Hundepopulationen soll den Lebendimpfstoffen auf der Basis von Ei-attenuierten oder in Zellkulturen attenuierten Virusstämmen (Flury LEP-, Flury HEP-, Kelev-, ERA- und WIRAB-Stämme) der Vorzug gegeben werden (135, 136, 221, 909).

Die Lebendvaccinen enthalten vermehrungsfähige Viruspartikel. Sie sind den inaktivierten Vaccinen insofern überlegen, als sie im allgemeinen eine bessere immunisierende Wirkung erreichen. Ihr Nachteil liegt in der Gefahr einer durch die Impfung bedingten Tollwutinfektion.

Durch die Entwicklung einer eiadaptierten Lebendvaccine, des Flury-Impfstoffes (454), hat die prophylaktische Impfung der Tiere, insbesondere die der Hunde, zweifellos an Bedeutung gewonnen (455, 456, 457, 459).

Die Virulenz des Flury-Virus war nach 40-50 Eipassagen (low egg passage = LEP) für Hamster und Meerschweinchen deutlich vermindert und für Kaninchen und Hunde nach peripherer Applikation stark herabgesetzt. Trotz dieser Modifikation blieben seine immunogenen Eigenschaften erhalten (455). Der Flury-

Stamm wurde dann in weiteren Passagen im Ei (176.-190. Ei-passage, high egg passage = HEP) weiter attenuiert, wodurch seine Unschädlichkeit für Hunde und Katzen verbessert werden konnte (459).

In der Geschichte der Tollwutbekämpfung ist wohl kein Vaccinestamm beim Hund eingehender unter praktischen Verhältnissen geprüft worden als das Flury-Virus. Über die Vor- und Nachteile dieses Impfstoffes liegt ein so umfangreiches Schrifttum vor. Es hat auch nicht an Stimmen (79, 80, 648, 739) gefehlt, die vor einer voreiligen Übernahme des neu entwickelten Impfverfahrens warnten, da die Untersuchungen durchaus keine absolute Avirulenz des Flury-Virus für Versuchstiere ergeben hatten.

Seit der Lizenzierung im Jahre 1950 (165) für die Anwendung des Impfstoffes beim Hunde, wurde er in den USA und in anderen Ländern in ständig steigendem Maße eingesetzt (221, 909).

Einheitlichkeit besteht darüber, daß die Flury-Vaccine hinsichtlich der Stärke und Dauer der Immunität den Tollwut-Vaccinen aus inaktivierten Nervengewebe überlegen ist. Koprowski und Black (456) prüften die Immunitätsdauer bei Hunden nach Flury-Vaccination. Die Testinfektion mit Straßenvirus nach einem Jahr post vaccinationem führte in keinem Fall zur Erkrankung, nach 2 Jahren erlag ein kleiner Prozentsatz der geimpften Hunde der Infektion. Über gute immunisierende Eigenschaften des eiadaptierten Flury-Stammes bei Großversuchen in der Praxis berichteten Cox (164) und Zink (954). Letzterer gab an Hunden erfolgreich durchgeführte Schutzimpfungen mit 2,5 Millionen an.

Remlinger und Mitarbeiter (738) hingegen wiesen auf mehrere Immunitätsdurchbrüche hin. Fernerhin erblickten die Autoren (738) eine starke Verminderung des praktischen Wertes der Flury-Vaccine darin, daß zur Schutzimpfung von Schafen, Pfer-

den und Rindern die Verwendung von Virus hoher Bruteipassagen notwendig ist, um Impfschäden zu vermeiden.

In Deutschland haben sich vor allem Barth und Jaeger (46), Bindrich (79, 80), Bindrich und Schmidt (81), Potel (694) sowie Schindler (793) mit dem Tollwut-Stamm Flury befaßt.

Untersuchungen zum Infektionsspektrum des an Meerschweinchen adaptierten Flury-Stammes führten zu dem Ergebnis, daß eine intracerebrale Applikation dieses Virus-fixe bei Kaninchen, Meerschweinchen, weißen Mäusen, Eintagsküken, Hunden und Schafen zu Paresen und Paralysen führte, die meist tödlich verliefen (79). Dagegen verursachte die intramuskuläre Verabreichung bei Kaninchen, Schafen und Hunden keine sichtbaren klinischen Symptome.

Bei Hunden, die mit meerschweinchenadaptierter Flury-Lebendvaccine in die Hinterschenkelmuskulatur geimpft wurden, war die Schutzwirkung gut. Von 25 Impflingen erwiesen sich 21 Tiere einer Tollwutinfektion gegenüber geschützt, während 4 der Infektion erlagen (80).

Die Immunität setzt frühestens am 6. Tag post vaccinationem ein, erreicht nach 4 Wochen ihren Höhepunkt und hält ca. 3 Jahre an (221). Barth und Jaeger (46) verfolgten bei einem Hundekollektiv die virusneutralisierenden Antikörper über 118 Wochen, wobei am Versuchsende noch signifikant hohe Antikörperspiegel vorhanden waren.

Bei Anwendung der Flury-Lebendvaccine ist auf eine strenge intramuskuläre Injektion in den Hinterschenkel zu achten. Johnston und Mitarbeiter (404) applizierten Flury-Lebendvaccine über 5 Monate alten Hunden intramuskulär und subkutan. 90% der intramuskulär geimpften Tiere widerstanden einer 9 Monate später erfolgten Testinfektion gegenüber nur 35% der subkutan geimpften Hunde.

Welpen unter 11 Wochen zeigten schwächere Immunreaktionen als ältere Hunde (415). Statt der LEP - sollte bei diesen jungen Tieren eine HEP-, Kelev- oder eine andere Vaccine verwendet werden (221).

Das Mindestalter der Impflinge wurde von der WHO (943) auf 3 Monate festgelegt.

Impfdurchbrüche nach Anwendung der Flury-Vaccine ereigneten sich in sehr geringem Umfang 3 bis 14 Monate post vaccinationem (238, 256, 623). Inwieweit diese Fälle auf Konservierungsfehler zurückgeführt werden können (101), ließ sich nachträglich kaum ermitteln.

Fieber, partielle und totale Paralysen traten bei 37 von 870 geimpften Hunden auf, wobei 4 Fälle mit dem Tode endeten (256).

Potel (694) untersuchte histologisch das Zentralnervensystem nach Vaccinierung der Hunde mit einer Flury-Lebendvaccine aus der 38. bis 44. Hühnereipassage. Der Impfstoff wurde 3 bis 6 Monate alten Tieren in die Hinterschenkel-, seltener in die Nackenmuskulatur appliziert. Die Tötung der Hunde erfolgte zwischen dem 7. und 42. Tag post vaccinationem.

Während der bis zu 6 Wochen dauernden Beobachtungszeit zeigten 10 Tiere klinisch keinerlei Krankheitsbilder, während ein Tier am 7. Tag p.v. tollwutähnliche Symptome aufwies. Ein weiteres Tier mußte am 13. Tag p.v. wegen fortschreitender Paralyse getötet werden.

Die ersten geweblichen Reaktionen im Zentralnervensystem waren zu Beginn der 2. Woche post vaccinationem als disseminierte Meningoencephalitis (mit Betonung des Zwischen-, Mittel- und Rautenhirns bei gleichschwerem Betroffensein von grauer und weißer Substanz) nachweisbar.

Während diese meist klinisch symptomlos verlief, führte sie jedoch in einigen Fällen zu paralytischen Erscheinungen, die entweder tödlich verliefen oder in Heilung übergingen. Gegen Ende der 3. Woche erreichte der nervale Prozeß seinen Höhepunkt, um

dann nach Ablauf von 6 Wochen post vaccinationem weitgehend abzuklingen. Der kritische Zeitpunkt für das Entstehen nervaler Symptome scheint in der Spanne zwischen 2. und 3. Woche nach der Impfung zu liegen.

Potel (694) machte für die entzündlichen Veränderungen im Zentralnervensystem das Virus verantwortlich, obwohl er Negrische Körperchen in keinem Fall nachweisen konnte. Er nahm an, daß der verwendete Stamm niederer Eipassagen, der vorher zahlreiche Meerschweinchenpassagen durchlaufen hatte, durch diese eine Änderung in seinem pathogenen Verhalten gegenüber dem originaleidaptierten Flury-Virusstamm erfuhr. Zur Herstellung einer praktisch verwertbaren Flury-Vaccine halten es Potel (694) und Remlinger (739) für unbedingt erforderlich, das Virusmaterial erst ab der 180. Eipassage zu verwenden.

Lackermeier (496) konnte im Gegensatz zu Potel (694) Paralyse bereits in der ersten Woche post vaccinationem bei einer zehn Monate alten Dogge beobachten. Die entzündlichen Veränderungen im Gehirn blieben auf Kleinhirnarne und Medulla oblongata beschränkt. Negrische Körperchen wurden nicht nachgewiesen. Bei einem Boxer traten neben Temperaturerhöhungen 6 Wochen post vaccinationem Schwäche der Hintergliedmaßen und schließlich epileptiforme Anfälle auf. Die histologische Untersuchung erbrachte das völlig ungewöhnliche Bild einer schweren eosinophil-leukozytären Meningoencephalitis der Großhirnhemisphären mit Hirngewebsnekrosen in Lobus piriformis und Hippocampus. Lackermeier (496) weist als Ursache die Möglichkeit einer Sensibilisierung, etwa durch vorherige Vaccinierungen mit avianisierten Impfstoffen, nicht ganz von der Hand. Auch sind unbekannte individuelle Faktoren nicht außer acht zu lassen. Abgesehen vom nicht-typischen histologischen Befund spricht auch die lange Inkubationszeit gegen eine spezifisch-postvaccinale Encephalitis. Nach dem Autor (496) hätte man eher an eine unspezifische "allergische" Impfkomplication zu denken.

Als weitere Impfkomplication nach Schutzimpfung mit der Flury-Vaccine sind allergische Erscheinungen zu nennen (48). Baer und Mitarb.(23) beobachteten einen Schock 10 Minuten post vaccinationem. In mehreren Fällen konnten durch Adrenalin- bzw. Antihistaminbehandlungen die Anaphylaxien wieder zum Abklingen gebracht werden. Miller (622) berichtete über drei Hunde, die wenige Minuten nach der Impfung einen anaphylaktischen Schock erlitten, von denen einer starb. Die Besitzer dieser Hunde sagten aus, daß sie den Tieren oft Eier gefüttert hätten. Barth und Jaeger (46) sahen nach Schutzimpfungen mit der Flury-Vaccine keine allergischen Reaktionen und bemerkten dazu einschränkend, daß die Hunde in ihren Versuchsanlagen kein Futter bekamen, welches Hühnerprotein enthielt.

Auch bei anderen Tieren wurde die LEP-Vaccine geprüft. Sie verlieh der Katze zwar einen deutlichen Impfschutz (171), es wurde jedoch in zwei Fällen Flury-Virus aus den Speicheldrüsen isoliert (170, 903). Das WHO-Expertenkomitee lehnte daher die Impfung von Katzen mit LEP-Vaccine ab und empfahl die Vaccine des Typs HEP und Gehirngewebsstoffe (943, 944).

Die Impfung von Rindern mit LEP-Vaccine in Mittel- und Südamerika erwies sich zunächst als brauchbar (299, 825); es wurden jedoch seither häufig Impfdurchbrüche, postvaccinale Lähmungen mit Todesfällen beobachtet, worauf der Einsatz dieses Impfstoffes abgebrochen wurde (221).

Die HEP-Flury-Vaccine tötet zwar Babymäuse bei intracerebraler Infektion, nicht aber ausgewachsene Mäuse, Kaninchen und Hunde (459).

Die intramuskuläre Injektion von 5 ml einer 33%igen Suspension bewirkte beim Rind einen guten Impfschutz (458). Starr (852) wies darauf hin, daß diese Dosen nur bei intramuskulärer Applikation wirksam seien und bei Jungtieren eine einmalige Vaccinierung nicht ausreichte. Von Quiroz et al. (705) wurden anaphylaktische Erscheinungen gesehen, die auf den Ge-

halt an Embryogewebe und Antibiotikagaben zurückgeführt wurden.

Bei Hunden gewährt sie einen zweijährigen Schutz (944). Sie kann auch bei Welpen bis zum Alter von 3 Monaten eingesetzt werden.

Bei Katzen traten keine überzeugenden Erfolge ein (137). Bei dieser Tierart bewährten sich am besten Totvaccinen (415).

Obwohl mit der Flury-Hühnerembryo-Vaccine gute Erfolge erreicht wurden, rückt die Weiterentwicklung der Gewebekultur zunehmend in den Vordergrund, nachdem es Kissling (436) gelungen war, Virus-fixe und Straßenvirus in Hamsternierenzellen zu züchten. So wurden in der Folgezeit Vaccinen mit verschiedenen Tollwutvirusstämmen teils als Lebend-, teils als Totimpfstoffe aus Kulturen von Hamsternierenzellen, Schweinenierenzellen, Hühnerfibroblasten und Hundenierenzellen hergestellt (909).

Die größten Erfahrungen dürften bisher mit dem auf Schweinenierenzellen gezüchteten ERA-Stamm vorliegen. Der ursprünglich auf Fenje (241) zurückgehende ERA-Stamm wurde aus einem tollwütigen Hund isoliert, jahrelang auf adulten Mäusen gehalten und daraufhin zunächst an Hamsternierenzellen adaptiert. Abelseth (1) führte ihn über Hühnerembryonenpassagen und übertrug ihn schließlich auf Schweinenierenzellen. Nach der 35. Passage war die Gewebekulturflüssigkeit nach intracerebraler Übertragung bei Mäusen, Hamstern und Meerschweinchen noch virulent. Für Hunde, Katzen, Rinder, Schafe, Ziegen und Pferde hatte der Stamm nach intramuskulärer Applikation seine Virulenz verloren und besaß eine ausgezeichnete Immunität. Die Anwendung bei Hunden ist bereits im Alter von 2 Monaten möglich (2, 3)

Nach den bisherigen Erfahrungen werden in Zukunft vornehmlich die Gewebekulturvaccinen, und zwar sowohl als Lebend-

impfstoffe, als auch inaktivierte Vaccinen eine dominierende Stellung einnehmen. Der Grund hierfür liegt in ihrer höheren virusspezifischen Antigenität gegenüber den Eivaccinen, ihrer Reinigungs- und Konzentrationsmöglichkeit und ihrer besseren Verträglichkeit (909).

Vergleichsuntersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß nicht-inaktivierte Gewebekulturen dem konventionellen Flury-Impfstoff deutlich überlegen waren. Selbst mit Verdünnungen des Gewebekulturüberstandes von 1:1000 konnten 50% der Impflinge und mehr wirksam geschützt werden (3, 172).

Die bessere Verträglichkeit der Gewebekulturen ist bedingt durch den außerordentlich geringen Anteil an Fremdprotein (230, 437).

Da im gegenwärtigen Seuchengeschehen das Rind unter den Haustieren eine wichtige Stellung einnimmt (426), soll auch kurz auf die Tollwutschutzimpfung beim Rind eingegangen werden. Von Abelseth (2, 3) durchgeführte Impfungen mit der ERA-Vaccine ergaben, daß sich der Impfstoff aufgrund von Antikörpermessungen und Belastungsinfektionen mit Tollwut-Straßenvirus als gut wirksam und gut verträglich erwies. Kalmar und Tadmor (420) erzielten mit dem Kelev-Stamm, einer Tollwut-Lebendvaccine, hergestellt aus infizierten Hühnerembryonen, befriedigende Resultate. Dreesen und Mitarbeiter (211) untersuchten die Antikörperreaktionen über ein Jahr lang bei Rindern nach Anwendung von zwei inaktivierten und zwei Lebendvaccinen. 30 Tage post vaccinationem wurden bei allen Lebendimpfstoffen die höchsten Antikörpertiter festgestellt, die jedoch schnell absanken. Nach 180 Tagen konnten sie noch bei den phenolinaktivierten, ERA-Vaccinen und Lebendvaccinen aus Kükenembryonen nachgewiesen werden, während die inaktivierte Vaccine aus Hamsternierenprimärkulturen am schlechtesten abschnitt. Nach 380 Tagen zeigten sich nur bei den Lebendvaccinen Antikörpertiter von 1:7.

Barth und Mitarbeiter (47) prüften in Feldversuchen an

2212 Fleckvieh-Rindern die inaktivierte Gewebekultur "Madivak..". Ein Teil der Tiere wurde nach einem Jahr revacciniert. Tiergruppen, die 2 x 2 ml erhielten, hatten in den ersten 14 Wochen nach der Vaccination höhere Titer als die nur einmal geimpften Rinder. 14 Tage nach der ein Jahr später erfolgten Vaccination wurde ein steiler Anstieg der Antikörpertiter registriert, wobei die Werte zwischen 1:435 bis 1:754 lagen.

Die Milchleistung wurde in 66 von 100 Beständen kontrolliert, und zwar erstreckte sich die Kontrolle auf einen Zeitraum von 5 Tagen bis zu 10 Tagen nach der 1. bzw. 2. Schutzimpfung. Hierbei konnte kein oder nur ein unwesentlicher Rückgang der Milchleistung beobachtet werden, der nur mit der Beunruhigung der Tiere durch den Impfakt in Zusammenhang zu bringen war.

Von 786 trächtigen Tieren, die in verschiedenen Stadien der Trächtigkeit mit in die Impfung einbezogen wurden, verkalbten 2; ein direkter Zusammenhang mit dem Impfstoff konnte dabei ausgeschlossen werden. Ein Tier verkalbte im 7. Monat, 10 Tage nach der Impfung, und ein Tier im 7. Monat, 1 Tag nach der 2. Impfung.

Störungen des Allgemeinbefindens wurden nicht festgestellt. Notschlachtungen waren aus anderen Gründen (Fremdkörper, Stoffwechselstörungen, hochgradiger Leberegelbefall) vorgenommen worden und konnten der Impfung nicht zur Last gelegt werden.

Da bei verschiedenen Tollwutstämmen von Wiktor und Mitarb. (925) eine Kontamination mit dem Virus der lymphozytären Choriomeningitis beobachtet worden war, muß bei der staatlichen Kontrolle besonders auf derartige Fremdviren geachtet werden.

Die Anwendung von rabizidem Hyperimmunserum bei Tieren zur

postinfektionellen Behandlung hat im wesentlichen nur theoretische Bedeutung (221). Bindrich und Kuwert (82) beurteilten den Einsatz eines hochwertigen Serums 24 Stunden post infectionem als erfolgversprechend, nach 48 Stunden aber bereits als unsicher.

Die Zukunft gehört bei der praeinfektionellen Impfung unserer Haustiere den gereinigten und konzentrierten Zellkulturvaccinen aus inaktiviertem Virus. Sie sind bei allen Tierarten anwendbar und die bei ihrer Anwendung auftretenden Impfkomplicationen sind nicht stärker als bei anderen Impfungen. Der Einsatz von Gehirnpfistoffen mit ihrer hohen Komplikationsrate sollte verboten werden.

In der Human- und Veterinärmedizin wird immer wieder die Frage aufgeworfen, ob eine Schutzimpfung der Hunde, speziell mit Lebendvaccinen, eine Gefährdung der Umgebung und hier besonders des Menschen darstelle.

Nach Mayr und Mitarbeitern (599) geht es im wesentlichen um folgende Probleme:

1. Können schutzgeimpfte Hunde virulentes Straßenvirus aufnehmen, vermehren, ausscheiden und auf nicht geimpfte Individuen, insbesondere auf den Menschen übertragen, ohne daß sie selbst dabei erkranken?
2. Können mit Lebendvaccinen geimpfte Hunde das Impfvirus auf nicht geimpfte Individuen übertragen und ergibt sich hieraus eine Gefahr für Mensch und Tier?
3. Gefährden schutzgeimpfte Hunde, insbesondere solche, die mit Lebendvaccinen geimpft wurden, die durch die FA-Methode (Nachweis mit Hilfe Fluorescein-markiertem-Antiserum) beträchtlich verbesserten Möglichkeiten einer Tollwutdiagnostik für den Menschen?
4. Gefährdet oder erschwert eine Schutzimpfung der Hunde die postinfektionelle Wutschutzbehandlung des Menschen dadurch, daß bei Bißverletzungen des Menschen durch den Hund infolge Nichterkrankung des Tieres, Nichtausbildung

von histologischen Gehirnveränderungen bzw. negativem Ausfall des Übertragungsversuches der Indikator, ob der Hund Tollwut übertrug oder nicht, fehlt?

Diese Zweifel waren die wichtigsten Gründe für das lange Festhalten an dem Impfverbot in Deutschland (217, 900). Im Jahre 1968 wurde das Verbot der praeinfektionellen Tollwutschutzimpfung trotz zahlreicher Einwände aufgehoben. Inzwischen hat sich die Hunde-Schutzimpfung allgemein eingebürgert und bewährt.

Gezielte Untersuchungen über die Ausscheidung des Virus bei natürlich oder künstlich infizierten sowie bei geimpften Tieren sind nur in verhältnismäßig geringem Umfang durchgeführt worden.

Nach einigen Autoren (391, 629) ist der Speichel tollwutinfizierter Hunde in geringem Maße 2-5 Tage vor Ausbruch klinischer Erscheinungen, mit Sicherheit jedoch sofort mit Beginn der Erkrankung, am stärksten infektiös.

Die größte praktische Bedeutung hat die Ausscheidung des Virus mit dem Speichel, weniger wichtig ist eine solche mit dem Harn oder der Milch. Über den Virusgehalt des Kotes tollwütiger Tiere liegen keine Angaben vor (221).

Bindrich und Schmidt (81) führten zum Virusnachweis im Speichel und Harn Untersuchungen an 50 Hunden durch. Diese Tiere, die mit Straßenvirus, Virus-fixe und chloroformbehandeltem Flury-Virus infiziert waren, schieden schon vom 2. Tag post infectionem bis zum 16. und 17. Tag Virus im Speichel und im Harn aus. Beim chloroformbehandelten Flury-Virus war die Ausscheidung allerdings nur sehr gering. Hunde, die mit Flury- oder mit Hempt-Impfstoff schutzgeimpft waren, schieden nach einer späteren Infektion mit Straßenvirus in gleicher Weise das Virus im Speichel und im Harn aus. Bemerkenswert war auch die Tatsache, daß 12 vollkommen immune Hunde schon in den ersten Tagen nach der Testinfektion Virus ausschieden, ohne

daß Anzeichen einer Erkrankung wahrgenommen wurden. Nach Bindrich und Schmidt (81) sowie anderen Autoren (130, 667) kann angenommen werden, daß es bei schutzgeimpften Hunden zur Virusausscheidung nach Kontakt mit Feldvirus kommen kann. Diese Ergebnisse wurden jedoch weder von Schindler (794), noch von Zunker (957) sowie Eichwald und Pitzschke (221) bestätigt. Schindler (794) bemerkt zu den von Bindrich und Schmidt (81) durchgeführten Versuchen, daß die gewählte Testinfektionsdosis (10 ml einer 20%igen Gehirnsuspension) sehr hoch war und vermutlich ein Vielfaches der tödlichen Dosis betrug. Hierdurch weiche sie von den natürlichen Verhältnissen weit ab, wodurch von vornherein die praktische Bedeutung dieser Versuche in Frage gestellt sei.

Bei natürlich oder künstlich mit Straßenvirus infizierten Tieren wurde nach dem Tode das Virus in unterschiedlichem Grade in den Speicheldrüsen festgestellt. So fanden es z.B. Johnson (403) bei 27 von 39 Hunden, Veeraraghavan und Mitarbeiter (904) bei 36 von 61 Hunden, wobei der Titer in 30% der Fälle in den Speicheldrüsen höher war als im Gehirn. Schindler (793) konnte bei keinem geimpften Hund Virus in den Speicheldrüsen nachweisen, jedoch war nach LEP-Flury-Vaccination bei 3 Hunden, die infolge einer Testinfektion mit Straßenvirus verendeten, Virus im Gehirn vorhanden. Nach Phenol-Vaccine-Impfung wurde bei 11 Hunden Virus 9 mal im Gehirn, aber nicht einmal in den Speicheldrüsen gefunden (404).

Vaughn und Mitarbeiter (903) konnten bei 26 mit Straßenvirus infizierten Katzen 23 mal das Virus in den Speicheldrüsen nachweisen, wobei die Virusausscheidung mit dem Speichel bei fünf Katzen einen Tag vor dem Einsetzen der ersten klinischen Erscheinungen, bei 16 mit Beginn, und bei 2 Katzen drei Tage nach den ersten Symptomen begann und bis zum Tode anhielt. Svet-Moldavskaya (873) wies bei weißen Mäusen und Ratten nach intranasaler oder peroraler Infektion mit Straßenvirus bis zu 6 Monaten lang Virus in den Speicheldrüsen nach,

ohne daß die Tiere klinische Erscheinungen zeigten.

Nach Paarmann (667) soll auch Virus im Rinderharn vorgefunden worden sein, er macht jedoch darüber keine näheren Angaben.

Über geradezu sensationelle Befunde berichtete Constantine (158) aufgrund seiner Tierversuche in den Fledermaushöhlen Frio Cave in Texas. Nachdem zwei Biologen nach Aufenthalt in dieser von Millionen von Fledermäusen bewohnten Kalksteinhöhle ohne Verletzung durch ein tollwütiges Tier an typischer Wut gestorben waren, wurden über 80 Carnivoren der verschiedensten Arten dort in Käfigen mit unterschiedlicher Abdichtung gehalten. Selbst in Käfigen, durch deren Seitenwände nur Luft hindurchströmen konnte, erkrankten noch 8 von 12 Tieren an Wut. Das Fledermaus-Virus kann diese Tiere nur als Aerosol erreicht haben.

Die Frage der Ausscheidung von Impfvirus hängt auch von der Art der Impfstoffe ab. Miessner und Baars (619, 620) prüften Glyzerin-Phenol-Vaccine und "Lyssin", eine schnell getrocknete Virus-fixe-Suspension mit oder ohne Kreidezusatz auf ihre immunisierenden Fähigkeiten. Geimpfte Hunde wurden mit ungeimpften Hunden über Monate in einem Zwinger gehalten, auch wurden Speichel und Gehirn geimpfter Hunde an Versuchstiere verimpft. In keinem Fall konnte Virusausscheidung nachgewiesen werden. Stryszak (867, 868, 869) wies nach Anwendung der Glyzerin-Phenol-Vaccine bei einem Teil der mit postvaccinalen Lähmungen erkrankten Hunde das Virus-fixe im Gehirn, jedoch nie im Speichel oder in den Speicheldrüsen nach.

Abelseth (3) sperrte vaccinierte Hunde mit ungeimpften Kontrolltieren zusammen. Kein Tier erkrankte.

Mayr und Mitarbeiter (599) schildern einen Vorfall, bei dem ein schutzgeimpfter Hund drei Wochen nach der Impfung von einem Fuchs am Kopf gebissen wurde. Bei dem Fuchs wurde Tollwut diagnostiziert. Ein nicht vaccinierter Hund im

Nachbarzwinger hatte zu dem gebissenen Schäferhund zuerst indirekten Kontakt, ab der 3. stationären Woche direkten Kontakt. Obwohl der gebissene Hund über die Verletzung am Kopf und über die Schleimhäute des Respirations- und Digestionstraktes mit Tollwutvirus massiv belastet worden war, kam es während der Beobachtungszeit zu keiner Erkrankung der Hunde. Es bleibt zu diskutieren, ob am Eintrittsort eine Haftung und Vermehrung des Virus auftrat und ob durch die Impfmunität nur der zur Erkrankung führende Verlauf der Infektion verhindert wurde. Nach Mayr und Mitarbeitern (599) dürfte nach den Ergebnissen der Serumpaaruntersuchungen die Impfmunität jedoch so stark ausgeprägt gewesen sein, daß es nicht zu einer Haftung mit Ansiedlung und Vermehrung des Tollwutvirus gekommen ist. Hätte der Impfling Virus aufgenommen und vermehrt, dann hätte er sicher bei dem Kontakt mit dem serologisch negativen Hund das Virus übertragen.

Hinsichtlich der Frage nach der Ausscheidung von Straßenvirus bei immunen Tieren vertritt Mayr (579) die Ansicht, daß die Menge eines möglichen ausgeschiedenen Virus nur sehr gering sei, da das Virus in einem immunen Tier beträchtlich an Aktivität und Kontagiosität verlieren würde. Auch sei die Empfänglichkeit des Menschen für eine Tollwutinfektion längst nicht so hoch wie z.B. beim Fuchs und bei Haustieren.

In vielen Ländern durchgeführte Schutzimpfungen der Hunde mit dem epidemiologisch gefährlichen LEP-Ei-Impfstoff führten in keinem Fall zu einer Tollwuterkrankung beim Menschen, die durch geimpfte und nachträglich infizierte Hunde verursacht worden waren (423, 395, 397, 870, 944). Das gleiche gilt für die bisher in der Bundesrepublik durchgeführten Schutzimpfungen der Hunde (599, 909).

Der Sachverständigenausschuß der WHO (944) fand keine hinlänglichen Beweise dafür, daß vaccinierte Hunde nach Toll-

wut-Exposition das Impfvirus ausschieden. Selbst wenn im teilimmunisierten Organismus eine quantitativ und zeitlich begrenzte Virusausscheidung stattfinden sollte, kann ihr im Hinblick auf die fehlende Kontagiosität und geringe Anfälligkeit des Menschen für das Tollwutvirus keine praktische Bedeutung zukommen (908, 909).

Desweiteren gefährden tollwutschutzgeimpfte Hunde auch nicht die durch die fluoreszenzserologische Methode (FA-Methode) beträchtlich verbesserten Möglichkeiten einer Tollwutdiagnose für den Menschen (599).

Barth und Jaeger (45) konnten in zwei Versuchsreihen, bei denen Tollwut-Lebendvaccine aus dem Stamm Flury LEP in verschiedener Dosierung sowohl am Hinterschenkel als auch tief intramuskulär in die Nackenmuskulatur verabreicht worden war, das Virus weder mit fluoreszeinkmarkiertem Antiserum (FA-Test) noch im Übertragungsversuch an der Maus im Hundegehirn nachweisen. Zu gleichen Ergebnissen kamen Moseley und Mitarbeiter (637). Bei Hunden, die 2 oder 20 ml Flury LEP-Vaccine intramuskulär erhalten hatten, konnte mithilfe des FA-Testes kein Tollwut-Antigen nachgewiesen werden.

Schließlich ist auch die letzte Frage, ob eine Schutzimpfung der Hunde die postinfektionelle Wutschutzbehandlung dadurch gefährdet oder erschwert, daß bei Bißverletzungen des Menschen durch den Hund infolge Nichterkrankung des Tieres, Nichtausbildung von histologischen Gehirnveränderungen bzw. negativem Ausfall der Übertragungsversuche der Indikator, ob der Hund Tollwut übertrug oder nicht, fehlt, mit NEIN zu beantworten (599).

Im Zentralnervensystem von 10 Hunden, die mit 2 ml einer Flury LEP-Lebendvaccine immunisiert und 3-10 Monate später mit Straßenvirus infiziert worden waren, konnten in keinem Fall fluoreszenzmikroskopisch feststellbare Tollwutantigen-Aggregate gefunden werden. Tollwutvirus ließ sich we-

der aus dem Zentralnervensystem noch aus Harn, Speichel oder Speicheldrüse isolieren (541).

Unerläßlich erscheint bei einer Einführung der Impfung die staatliche Kontrolle der Vaccinen entsprechend den Empfehlungen der WHO (944). Mit einer Prüfung lediglich durch das Herstellerwerk, wie sie gegenwärtig bei der zur Wutschutzbehandlung des Menschen benutzten Hempt-Vaccine erfolgt, sollte man sich nicht begnügen (909).

5.10 Impfung gegen die Rhinopneumonitis der Pferde

Die Rhinopneumonitis-Virusinfektion (Stutenabort-Virus) führt bei Fohlen zu einer respiratorischen Erkrankung und bei tragenden Stuten häufig zum Abort. Sie ist weltweit verbreitet (74, 91, 192, 233, 358, 848).

Die einzige Möglichkeit, unsere Pferde vor dieser ständig um sich greifenden Virusinfektion zu schützen, liegt neben hygienischen Maßnahmen in einer prophylaktischen Impfung der gefährdeten Pferde.

Da alle Versuche, einen wirksamen Impfstoff aus inaktivierten Erregern gegen den Stutenabort der Pferde herzustellen, bislang unbefriedigend verlaufen sind (191, 192), wurden in den letzten Jahren Lebendimpfstoffe auf der Basis attenuierter Virusstämme entwickelt.

Doll und Mitarbeitern (190) gelang es, das Rhinopneumonitis-Virus über fortlaufende Passagen in syrischen Goldhamstern in seiner Virulenz für das Pferd so weit abzuschwächen, daß es als Grundlage einer Lebendvaccine geeignet erschien. Drei bis vier Wochen nach der intranasalen Applikation des Virus zeigten die Pferde eine solide Immunität, die jedoch

nach 10 Wochen schon soweit nachgelassen hatte, daß eine Reinfektion mit dem Impf-Virus oder dem Ausgangsvirus möglich war. Da dieses Impf-Virus noch über eine gewisse Virulenz verfügte (190), versuchten Mayr und Mitarbeiter (581), Kubin und Kölbl (485) mithilfe von Zellkulturen zu Impfstämmen zu gelangen, die bei gleichen immunisierenden Eigenschaften in ihrer Virulenz für den Wirtsorganismus wesentlich stärker abgeschwächt waren.

Als Ausgangsmaterial diente der aus einem abortierten Pferdefoetus über Goldhamster isolierte Rhinopneumonitis-Virusstamm RAC-H, dessen Attenuierung zunächst durch fortlaufende Passagen im Goldhamster erfolgte, und der ab der 254. Passage ausschließlich in Ferkelnierenkulturen weiterpassiert wurde (581).

Der von Kubin und Kölbl (485) verwendete Impfstamm wurde aus der Lunge eines abortierten Pferdefoetus isoliert, über 17 Passagen in Pferdenierenzellen geführt und anschließend laufend in Ferkelhodenzellen gezüchtet.

Die von Mayr und Mitarbeitern(581) sowie Kubin und Kölbl (485) vorgenommenen Unschädlichkeits- und Wirksamkeitsprüfungen erfolgten an Versuchspferden. Fohlen, nichttragende und tragende Stuten wurden entweder intranasal oder intravenös bzw. intramuskulär mit hochtitrigem Virus geimpft. Blut, Kolostrum und Milch wurden im Neutralisationstest ausgewertet.

Virus der 105.-256. Passage rief weder bei Fohlen noch bei tragenden Stuten Krankheitserscheinungen hervor. Als einzige Reaktion kam es nach parenteraler Impfung zu einem kurzdauernden, biphasischen Temperaturanstieg. Tragende Stuten, die vor der Impfung serologisch negativ waren, und die zwischen dem 1. und 2. sowie 4.-9. Trächtigkeitsmonat 1-2 mal mit dem attenuierten Virus parenteral vacciniert worden wa-

ren, fohlten zum errechneten Termin normal ab (581).

Von Kubin und Kölbl (485) wurden insgesamt 463 Pferde in mehreren Beständen zweimal geimpft. Immunisiert wurden alle Pferde in den Gestüten. Die Tragezeiten der Stuten betrugen zur Zeit der ersten Impfung einige Tage bis 6 Monate. Beide Impfungen verliefen ohne besondere klinische Erscheinungen. Der Verlauf der ganzen Abfohlperiode konnte in zwei Gestüten genau verfolgt werden. Im ersten Gestüt wurden 18 gesunde Fohlen geboren. Verwerfensfälle traten nicht auf. In einem anderen Gestüt kamen 49 Fohlen nach normaler Tragezeit zur Welt. Zwei Abortusfälle wurden registriert. Ein Verwerfensfall erwies sich als spezifisch und ging offensichtlich auf eine Feldviruseinschleppung von Rennpferden zurück.

Aus Blut- und Harnproben, die bei 3 Stuten (einmal mit der 185. Passage intranasal/intramuskulär vacciniert) während der Fieberphase in mehrstündigen Abständen entnommen wurden, konnte in keinem Falle das Impfvirus reisoliert werden. Auch gelang es weder aus Nachgeburts teilen noch aus Organen (Leber, Lunge, Milz, Niere) zweier zur Probe am 2. und 3. Lebenstag getöteter Fohlen (Mutterstuten einmal im 9. Trächtigkeitsmonat mit der 185. Passage intramuskulär vacciniert) histopathologisch wie virologisch das Impfvirus nachzuweisen. Dagegen konnte bei einmal intramuskulär/intranasal vaccinierten (185. Passage) nichttragenden Stuten am 2.-4. Tag post vaccinationem der Virusstamm RAC-H aus dem Nasensekret über Ferkelnieren-Kulturen reisoliert werden. Die Identität dieses Virus wurde im Kulturneutralisationstest gesichert. Das mit dem Nasensekret ausgeschiedene Virus war nicht in der Lage, eine mit diesen Stuten in direktem Kontakt gehaltene, nicht geimpfte Stute zu infizieren. Während der ganzen Beobachtungszeit zeigte die Kontrollstute keinen Temperaturanstieg. Ebenso verliefen die virologischen und serologischen Untersuchungen bei diesem Pferd ne-

gativ. Auf eine zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommene intramuskuläre Impfung reagierte diese Stute mit Temperaturanstieg und mit der Bildung neutralisierender Serumantikörper (581).

Die Bekämpfung der Rhinopneumonitis bzw. des Stutenaborts kann wegen seiner enzootischen Verbreitung nur dann erfolgreich sein, wenn die Pferde ständig unter Impfschutz gehalten werden.

Für eine prophylaktische Impfung der Pferde mit dem attenuierten Kulturvirus wird deshalb folgendes Vaccinierungsschema vorgeschlagen (193, 587):

Erstimmunisierung durch eine zweimalige Impfung im Abstand von 3 bis 4 Monaten; Reimmunisierung jährlich durch eine Impfung. Hierbei empfiehlt es sich, die Impfung der Fohlen nach Abklingen der passiven Immunität (2.-3. Lebensmonat) vorzunehmen, um sie dann nach 3-4 Monaten zu wiederholen. Nichttragende Stuten sowie männliche Tiere sind ebenfalls zu Beginn der Impfkation in einem Gestüt zweimal in einem Abstand von 3-4 Monaten zu vaccinieren. Tragende Stuten sind erstmals im 2. bis 3. Trächtigkeitsmonat und ein zweites Mal im 6.-7. Monat zu impfen. Zur Aufrechterhaltung einer belastungsfähigen Immunität sind die Impfungen in den folgenden Jahren dann nur noch einmal jährlich zu wiederholen (bei tragenden Stuten im 6.-7. Trächtigkeitsmonat). Bei der Notimpfung, d.h. in Gestüten, in denen ein Virusabort aufgetreten ist, sind tragende Stuten des Bestandes (einschließlich bis zum 9. Trächtigkeitsmonat) sofort zu impfen. Stuten bis zum 5. Trächtigkeitsmonat müssen nach 12 Wochen nochmals vacciniert werden (581).

Impfschäden sind bisher nach Schutzimpfung gegen die Rhinopneumonitis mit den gut attenuierten Zellkulturimpfstoffen nicht bekannt geworden. Immunitätsdurchbrüche scheinen jedoch gelegentlich beim Virusabort insofern vorzukommen, als

einige Fälle bekannt wurden, in denen nachweislich geimpfte Stuten trotzdem virusspezifisch verfohlten. Da durch die Impfung nur die Mutter, nicht aber der Embryo bzw. Foet geschützt wird, kann der Foet durch jedes Virus, das den mütterlichen Schutz umgeht (z.B. ascendierende Infektion über die Vagina - Uterus, persistierendes Virus im Uterus vor Beginn der Impfung usw.), infiziert werden.

5.11 Schutzimpfung gegen Pferdeinfluenza (Hoppegartener Husten)

Die Pferdeinfluenza ist eine hochkontagiöse, fieberhafte, virusbedingte Erkrankung des Respirationsapparates, die unter den klinischen Leitsymptomen einer katarrhalischen Entzündung der Atmungsorgane und einem trockenen kräftigen Husten abläuft.

Um die Unannehmlichkeiten des Hoppegartener Hustens in Zeiten höchster Infektionsgefahr (Reitturniere, Pferderennen und Auktionen) zu vermeiden, wurden Impfstoffe entwickelt, die den Pferden einen wirksamen prophylaktischen Schutz geben sollen (89, 286). Diese Impfstoffe, die analog der Gripeschutzimpfung des Menschen im In- und Ausland hergestellt werden, richten sich gegen beide Typen des Pferdeinfluenza-Virus: Typ A-equi 1 und A-equi 2.

Die Pferdeinfluenza-Vaccinen lassen sich in 2 Gruppen einteilen:

1. in Lebendimpfstoffe und
2. in Impfstoffe aus inaktivierten Erregern.

Die Lebendimpfstoffe enthalten ein für ein Pferd schwach

virulentes, vermehrungsfähiges Virus, das über das bebrütete Hühnerei angezüchtet und in der Allantoishöhle in Passagen weitergeführt wurde. Teilweise werden die Impfstämme auch in Gewebekulturen vermehrt. Durchsetzen konnten sich die Lebendimpfstoffe bisher nicht. Die Immunitätsbildung, vor allem auf humoraler Basis, ist nicht so stark ausgebildet. So konnte nach intranasaler Applikation nur eine Immunität von etwa 50-60% erreicht werden (381).

Die Impfstoffe aus inaktivierten Erregern haben sich im Gegensatz zu den Lebendvaccinen allgemein durchgesetzt. Es handelt sich um einen polyvalenten Impfstoff aus inaktivierten Erregern, der aus bebrüteten Hühnereiern hergestellt wird und zur Verbesserung der Wirksamkeit bestimmte Zusätze erhält (588, 630).

Grundsätzlich hat man dabei zwei Arten von Impfstoffen zu unterscheiden: Vollimpfstoffe und Spaltimpfstoffe. Bei den Vollimpfstoffen wird das Virus in üblicher Weise mit Formalin oder anderen Chemikalien, teilweise auch mit Wärme inaktiviert, an Aluminiumhydroxyd oder Aluminiumoxyd adsorbiert und durch bestimmte Adjuvantien in seiner antigenen Wirksamkeit verstärkt. Bei den Spaltvaccinen wird das Virus durch eine kombinierte Behandlung mit Tween-80 und Äther in seine Hauptkomponenten zerlegt und verliert dabei seine Infektiosität. Die Spaltprodukte behalten ihre Antigenität, die durch Zusatz bestimmter Adjuvantien gesteigert wird (532). Als Vorteil der Spaltimpfstoffe diskutiert man, daß durch die Tween-Äther-Behandlung das antigene Spektrum verbreitert und die pyrogene Aktivität der Influenzaviren zerstört wird. Alle Vaccinen sind bezüglich "Begleit-eiweiß" entsprechend gereinigt, um postvaccinale Allergien möglichst zu vermeiden.

Nach Maess und Mussgay (532) führen Spaltimpfstoffe schneller zu hohen Antikörpertitern im Blut als Ganzimpfstoffe.

Wie weit Spaltimpfstoffe besser als Ganzimpfstoffe immunisieren, ist durchaus strittig. Als Hauptvorteil der Spaltimpfstoffe wird deshalb mehr die Unschädlichkeit dieser Impfstoffe herausgestellt.

Was nun die Wirksamkeit der Impfstoffe betrifft, muß man zunächst sagen, man kann von einem Impfstoff aus inaktivierten Erregern nicht verlangen, daß er eine bessere und längere Immunität erzeugt, als das nach Überstehen einer natürlichen Infektion der Fall ist. Trotzdem gewinnt man den Eindruck, daß hier die Impfung häufig mehr leistet. Die Immunantwort auf eine Vaccinierung ist serologisch i.d.R. besser als im Verlaufe einer natürlichen Infektion. Durch eine Zweitimpfung wird sie weiter gesteigert und entsprechend der Schutz verlängert.

Nach einer einmaligen Impfung darf man im allgemeinen mit einem Schutz von 2 bis 3 Monaten rechnen. Die Serumantikörper sinken nach etwa 60 bis 75 Tagen wieder ab. Durch eine zweite Impfung, die als Booster wirkt, wird der Schutz auf etwa 6 bis 9 Monate verlängert. 15 Tage nach der Revaccination erreichen die Serumantikörper ihre höchsten Titer und verweilen dann individuell und je nach Impfstoffart unterschiedlich in annähernd gleicher Höhe 6 bis 9 Monate im Blut.

Die Applikation des Impfstoffes erfolgt i.d.R. parenteral, am besten intramuskulär (588).

Postvaccinale Komplikationen im Anschluß an Influenzaimpfungen kommen vor, sind aber prozentual nicht gravierend. Genaue statistische Angaben liegen nicht vor.

Nach der Genese lassen sich die postvaccinalen Komplikationen in zwei große Gruppen einteilen (630):

1. Komplikationen, die durch die Impfstoffe bedingt sind und
2. Komplikationen, die technisch bedingt sind.

Impferkrankungen kommen selten vor. Der Grund für ihr eventuelles Auftreten ist eine unzureichende Inaktivierung des Erregers. Die ebenfalls selten auftretenden Impfdurchbrüche werden durch schlecht immunisierende Virusstämme in der Vaccine, durch mangelnde Antigenqualitäten, durch fehlende Serotypen, durch falsche Inaktivierungen, aber auch durch zu geringe Impfmengen verursacht (630).

Die pyrogenen und toxischen, vom Virus stammenden Aktivitäten in den Ganzimpfstoffen können in extremen Fällen zu Fieber, Störungen des Allgemeinbefindens und gelegentlich ebenfalls zu Allergien führen.

Als Allergie auslösende Komponenten wirken folgende Bestandteile des Impfstoffes: Fremdeiweiß, Pyrogene und Toxine des Virus, Adjuvantien und Lösungsvermittler sowie Antibiotika. Die Allergien vom Soforttyp werden bei nicht gereinigten Vaccinen durch das im Impfstoff enthaltene fremde Hühner-eiweiß hervorgerufen. Durch eine entsprechende Reinigung der Impfstoffe kann diese Frühallergie vermieden werden.

Die zellulären Allergien (Spättyp) treten außerordentlich selten in Erscheinung. Sie lassen sich schwer vermeiden, da sie mit der immunisierenden Komponente des Virusantigens gekoppelt sind.

Über Impfstoff-spezifische Verfohlungen ist wenig bekannt. Einige beobachtete Fälle können auch durch die Aufregung beim Impfakt hervorgerufen sein. Wie weit die pyrogenen und toxischen Komponenten in Ganzimpfstoffen Verfohlungen bewirken, ist ebenfalls unbekannt (630).

Lokalreaktionen, die durch das im Impfstoff enthaltene Adjuvans oder Adsorbens hervorgerufen werden, lassen sich wohl nie ganz vermeiden (532).

5.12 Schutzimpfung gegen die Maul- und Klauenseuche der Rinder

Die Maul- und Klauenseuche stellt eine der wichtigsten Viruskrankheiten der Klauentiere dar.

Zur spezifischen Prophylaxe kann entweder eine passive Immunisierung mit Serum oder eine aktive Immunisierung mit inaktivierten Vaccinen eingesetzt werden.

Die erste Vaccine beim Rind war die Adsorbatvaccine nach Waldmann und Köbe (914). Es handelte sich dabei um eine Vaccine aus inaktiviertem Virus, in der dieses durch Formalin und Temperatureinfluß inaktiviert und an Aluminiumhydroxyd adsorbiert wurde.

Als Virusausgangsmaterial diente Naturvirus, das von künstlich infizierten Rindern über die Zungenaphthen gewonnen wurde.

Der Seuchenlage und dem Verwendungszweck entsprechend (Ringimpfung oder fortlaufende Immunisierung) wurden mono-, bi- und trivalente Vaccinen hergestellt. Für die Produktion dienen Stämme, die über gute immunisierende Eigenschaften verfügen und auf der Rinderzunge einen hohen Virulenztitern zeigen (240).

Das Aluminiumhydroxyd erwies sich als gutes Adsorptionsmittel (548). Sein die Immunität steigernder Effekt kann durch Zugabe von bestimmten Saponinarten weiter gefördert werden (938).

Die Impfdosis der Riemser-Adsorbatvaccine betrug für ein Rind ungefähr 200 mg Rohvirus pro Typ mit mindestens einem Titer von 10^{-6} , gemessen an der Rinderzunge. Als Impfmengen wurden pro Rind 30 ml verabreicht.

Um den Nachteil der Filtration bei der Herstellung der klassischen MKS-Vaccine zu beheben, entwickelte Pyl (703,

704) die sogenannte Konzentratvaccine, in der das Naturvirus-Ausgangsmaterial nach Aufschließung mit Chloroform gereinigt und dann konzentriert wurde.

Die antigene Wirkung des Konzentratimpfstoffes erwies sich als günstiger, da die Immunitätsbildung nicht durch unspezifisches Eiweiß gestört, und das gereinigte Virus besser an das Aluminiumhydroxyd adsorbiert werden kann als ungereinigtes (549).

Die Konzentratvaccinen wurden ebenfalls als mono-, bi- und trivalente Impfstoffe mit 3,6% Virusausgangsmaterial je Typ hergestellt. Die Impfdosis betrug 5 ml für Rinder und Schafe (240).

Die beiden Naturvaccinen gehören heute der Vergangenheit an. Seit es möglich ist, Virusausgangsmaterial auch unter Umgehung des Rindes herzustellen, werden Rinder für eine Impfstoffherstellung nicht mehr herangezogen. Die modernen MKS-Vaccinen werden produziert entweder aus Zellkulturen, überlebendem Rinderzungengewebe oder aus infantilen Kaninchen.

Entsprechend unterscheidet man heute folgende MKS-Vaccinearten:

1. Frenkel-Vaccinen:

Hergestellt aus überlebenden Epithelien von Rinderzungen

2. Zellkultur-Vaccinen:

Hergestellt aus BHK-(baby hamster kidney-) Zell-Linien, Zellkulturen aus Nieren oder Hoden vom Rind, Schwein usw. und anderen Zell-Linien

3. Kaninchen-Vaccinen:

Hergestellt aus infantilen Kaninchen.

Alle drei Arten enthalten das Virus in inaktivierter Form und sind durch die Art des Inaktivierungsmittels und bestimmte Zusätze, wie Aluminiumhydroxyd, Saponin u.a.m. weiter charakterisiert.

Die Verfahren, das MKS-Virus im Brutei (808, 889) oder in der Babymaus (750) zu züchten, haben sich nicht als praxisreif erwiesen.

Die Immunität gegen das Maul- und Klauenseuchevirus ist ein so umfangreiches Gebiet, das nur kurz abgehandelt werden kann.

Der Impfschutz setzt 8 Tage nach der Impfung ein und ist nach einer weiteren Woche deutlich nachweisbar. Neutralisationstiter von 1:50 und höher sollen ein Zeichen der Immunität sein (938). Untersuchungen von Dinter und Wesslen (183) im Neutralisationstest an Nierenkulturen führten zu dem Ergebnis, daß im Serum vaccinierten Rinder der Antikörpertiter bis zum 28. bis 35. Tag post vaccinationem anstieg; somit wäre der Höchststand der Immunität zu diesem Zeitpunkt erreicht.

Die Immunität gegen das MKS-Virus ist typenspezifisch. Nur nach wiederholten Infektionen mit demselben Virustyp kann es bis zu einem gewissen Grad und zu einer geringen, übergreifenden Immunität gegenüber heterologen Virustypen kommen. Die Immunität nach einer natürlichen Infektion deckt i.R. auch gegenüber den Subtypen des betreffenden Typs ab. Die Immunität nach Vaccinierung mit inaktiviertem Virus oder attenuiertem Virus ist dagegen bis zu einem gewissen Grad Subtyp-abhängig. Nach Wiederholungsimpfungen verbreitet sich das Immunitätsspektrum.

Nach Inaktivierung können bei den verschiedenen Virusstämmen Unterschiede hinsichtlich ihrer immunogenen Eigenschaften auftreten. Offensichtlich weisen mehr O- als A- und C-Stämme

eine reduzierte Immunogenität und Inaktivierung auf. Es ist nicht bekannt, ob dies eine generelle Eigenschaft des O-Typs ist.

Bei Verwendung von bi- und trivalenten Vaccinen hat man zudem das Auftreten einer immunologischen Konkurrenz zwischen den Antigenen der verschiedenen Virustypen in Betracht zu ziehen (938).

Für eine optimale Immunität ist neben der Qualität auch die Quantität des applizierten Antigens von Bedeutung. Eine bestimmte Antigenmindestmenge ist notwendig, um den immunologischen Prozeß in Gang zu setzen. Bis zu einer gewissen Grenze führt eine Steigerung der Antigendosis auch zu einer Verstärkung der Intensität und Dauer der Immunität. So ist z.B. viermal soviel Antigen notwendig, um Rinder anstelle von drei Wochen - vier Monate lang zu schützen. Ist aber ein optimaler Antigenbereich erreicht, so führt eine weitere Erhöhung der Antigenmenge zu keiner weiteren Verstärkung der Immunität (938).

Nach Wittmann (938) ist das Volumen der Impfdosis offensichtlich ohne Einfluß auf die Immunität, vorausgesetzt, daß dieselbe Antigenmenge und, von der Art des Adjuvans abhängig, z.B. Aluminiumhydroxyd, auch dieselbe Adjuvansmenge injiziert wird. Auch scheinen keine signifikanten Unterschiede zwischen subkutaner und intramuskulärer Applikation zu bestehen. Wiederholungsimpfungen können die Immunität stark verlängern.

Der zweite sehr wichtige Komplex, der die Immunität beeinflusst, ist die Reaktionsfähigkeit des Tieres, wobei eine Reihe von Faktoren zusammenwirken, so genetische Faktoren innerhalb der Tierart, das Alter, Gegenwart maternaler Antikörper bei Neugeborenen und die individuelle Reaktionsfähigkeit des Einzeltieres (938).

Eine aktive Immunisierung gegen Maul- und Klauenseuche mit Vaccinen aus inaktivierten Erregern können zu postvaccinalen Komplikationen führen, deren Genese komplex ist.

Die Landesimpfungen 1967, 1968 und 1969 in Bayern erfüllten in geradezu idealer Weise alle Bedingungen, welche für die Erfassung und Aufklärung von postvaccinalen Komplikationen im Anschluß an eine MKS-Schutzimpfung zu stellen sind (30, 31, 584).

Es wurden in den drei Jahren nur 2 Impfstoffarten eingesetzt, die sich aufgrund ihrer Herstellung stark unterschieden: die aus Rinderzungengewebe gewonnene Frenkelvaccine und die aus für das Rind heterologen Zellkulturen hergestellte BHK-(baby-hamster-kidney-)Vaccine.

Beide Impfstoffarten waren gemeinsam belastet durch Allergien vom Soforttyp, durch Trächtigkeitsstörungen, durch Lokalreaktionen an der Impfstelle und durch sonstige unspezifische Schäden (30, 31, 582, 584).

Für die Allergien vom Soforttyp (immediate type) sind verantwortlich:

1. Begleit- und Hilfsstoffe wie Suspensionsvermittler, Emulgatoren, Antioxydantien, Entschäumer usw.,
2. Antibiotika und
3. Fremdproteine und denaturierte, ursprünglich für das Rind homologe Eiweiße (30, 582, 583, 584).

Welche dieser 3 Stoffgruppen dabei dominierten, konnte nicht geklärt werden (30).

Bei den älteren MKS-Vaccinen handelte es sich stets bezüglich Eiweiß um sog. "nicht gereinigte Vaccinen". Sie enthielten sehr viel Eiweiß, das nicht an den spezifischen, immunisierenden Antigenkomplex gebunden war. Bei Vaccinen, welche aus für das Rind heterologen Zellsystemen herge-

stellt wurden, kann das Fremdeiweiß Allergien auslösen (z.B. BHK-Vaccinen).

Bei den Frenkel-Vaccinen kann das als Inaktivierungsmittel benutzte Formalin das homologe Rindereiweiß (Rinderzunge, Serum) denaturieren, so daß es dann ebenfalls vom Rind nicht mehr als homolog akzeptiert wird (30, 582, 584). Heute benutzt man deshalb sog. gereinigte Vaccinen, bei denen Fremdeiweiß weitgehend künstlich entfernt wird. Ein vollständiges Freisein von nicht viralem Protein ist aber leider nicht zu erreichen.

Fernerhin sind auch die Beimengungen an Begleit- und Hilfsstoffen sowie Antibiotika zu berücksichtigen, die als Arzneimittelallergien bekannt sind (13, 583, 618, 669, 705).

Für die Erkennung von Eiweißallergie vom Sofort- und Spättyp hat sich der Intrakutan-Test (CA-Test) besonders gut bewährt (584). Die allergischen Sofortreaktionen treten Sekunden bis Minuten oder mit einer Verzögerung bis zu 6-8 Stunden auf. Sie sind klinisch charakterisiert durch Unruhe, Schweißausbruch, Zittern, Kolik, akute Kreislauf- und Lungensymptome, asthmatische Reaktionen, Reizhusten und gelegentlich durch einen anaphylaktischen Schock. Dieser kann sich schon innerhalb weniger Minuten nach der Impfung einstellen. Dabei stehen Herz- und Kreislaufversagen im Vordergrund, die ohne rechtzeitige und sachgemäße Behandlung zum Tode führen. Häufiger als der anaphylaktische Schock sind die abgeschwächten Schockformen. Hierher gehören vor allem die angioneurotischen Ödeme (Quinck'sches Ödem), die sich bevorzugt an den Augenlidern, an den Lippen, an der Vagina, in der Lunge, im Gehirn und an den Gelenken entwickeln und auch nach einiger Zeit gelegentlich zum Tode führen können. Schließlich kann der Soforttyp noch zur Urticaria (Nesselsucht) als lokale oder generalisierte exanthematische Hautanschwellung mit Juckreiz führen. Bei der Therapie helfen Antihistaminika, Cortison, Kreislaufmittel, Plasmaexpander und zur Pufferung der Acidose Alkali (582).

Während bis vor einigen Jahren wenig Literatur über humorale Allergien vorlag, wurden solche in der Sowjetunion (535) nach Vaccination mit Frenkelimpfstoff gesehen. Ferner gingen Berichte über Impfschäden aus der Schweiz (13, 506, 543), aus Südamerika (18, 669, 705, 765), Italien (618, 897), Ungarn (195) und Kanada (108) ein, bei denen das allergische Erscheinungsbild vom Soforttyp dominierte.

Die Allergien vom Spättyp (delayed type) traten vorwiegend nach Impfung mit ungereinigten BHK-Vaccinen auf (30, 584).

Nach einigen Tagen bis zu 3 Wochen post vaccinationem entwickelte sich ein proliferatives, nässendes Ekzem, das einen schleichenden Charakter zeigte, verschwinden konnte oder nach Wochen wieder auftrat.

Bei Erstimpfungen spielte es praktisch keine Rolle, bei Wiederimpfungen stieg die Gefahr für eine derartige Allergie signifikant an.

Für die spät reagierenden Allergien wird neben Zellbestandteilen des Virusproduktionssystems vor allem der immunisierende MKS-Viruskomplex in der Vaccine verantwortlich gemacht. Die Zellwandallergien spielen vor allem bei den Vaccinen eine Rolle, die aus heterologen Wirtssystemen stammen und nicht gereinigt sind, z.B. ungereinigte BHK-Vaccinen. Die MKS-virusbedingten spät reagierenden Allergien belasten demgegenüber alle Vaccinen. Ihre Häufigkeit steigt aber rapide an, wenn bereits durch andere, im Impfstoff enthaltene Stoffgruppen, vor allem durch eine Fremdeiweiß-Allergie, eine bestimmte, allgemeine Allergiesituation in einem prädisponierten Tier geschaffen wird. Da die "nicht gereinigten BHK-Vaccinen" sehr viel heterologes Eiweiß enthalten, die die Impflinge in eine Fremdeiweiß-Allergie bringen können, wurde dieser Impfschaden hauptsächlich bei dieser Impfstoffart beobachtet.

Mayr und Mitarbeiter (584) und Baljer (30) gewannen den Eindruck, daß die Überempfindlichkeit gegenüber dem Virus-Protein erst nach und nach ausgebildet wird. Zuerst führt heterologes, nicht virusgebundenes Eiweiß der Vaccine die Tiere in einen Allergie-Status, der nach mehrmaliger Sensibilisierung den "Induziereffekt" durch andere Proteine, wie z.B. das Virus-Protein, oder durch Arzneimittel erhöht. Diese Annahme erklärt die höhere Komplikationsrate nach Verabreichung der BHK-Vaccine im Vergleich zur Frenkel-Vaccine; sie erklärt aber auch die Beobachtung, daß im Jahre 1969, als man in bestimmten Gebieten von der BHK-Vaccine auf die Frenkel-Vaccine umwechselte, die Zahl der Allergien nach Verabreichung von Arzneimittel stark abnahm gegenüber der Zahl der Arzneimittelallergien im Jahre 1968.

Die Koppelung mit dem immunisierenden Prinzip der Vaccine macht es verständlich, daß mit steigender Zahl der Wiederimpfungen auch die spät allergischen Ekzeme bei den BHK-Impfstoffen prozentual zunahmen. Frenkel-Impfstoffe sind anscheinend nicht in diesem hohen Prozentsatz in der Lage, den für die Reaktion des MKS-Antigen-Komplexes notwendigen Allergie-Schwellenwert zu erzeugen. Daß der MKS-Antigen-Komplex jedoch auch hier zu Allergisierungen führen kann, spricht für seine Spezifität. Immer ist dabei jedoch zu berücksichtigen, daß nur für Allergien prädisponierte Tiere derartige Impfkomplicationen erleiden. Gegen Protein-MKS-Antigen sensibilisierte Tiere ließen sich mit dem Hauttest (CA-Test) unter Verwendung von MKS-Antigen gut erfassen.

Lorenz und Straub (523) stellten bei ihren durchgeführten MKS-Schutzimpfungen fest, daß die Häufigkeit der Allergien und Trächtigkeitsstörungen rassebedingt waren. Unter schwarz-bunten Rindern traten Allergien seltener auf als bei Fleckvieh und bei rotbuntem Vieh. Beim Fleckvieh hing die Allergiehäufigkeit von der Weide- oder Stallhaltung ab. Bei Stalltieren ist die Wahrscheinlichkeit einer Allergie mehr als doppelt so groß als bei Weidetieren.

Im Rahmen allgemeiner Arbeiten über Komplikationen nach MKS-Schutzimpfungen wurden Störungen der Trächtigkeit als Impfschaden mehrmals angesprochen (13, 30, 523, 584), jedoch ist über die Ursachen der Trächtigkeitsstörungen so gut wie nichts bekannt. Beziehungen zu den verschiedenen Formen der postvaccinalen Allergie, insbesondere der Sofortallergie (30) werden diskutiert, einwandfreies Beweismaterial konnte jedoch nicht vorgelegt werden.

Andres (13) machte hauptsächlich den Stress bzw. die Mechanik des Impfaktes für die Störungen verantwortlich. Lorenz und Straub (523) hingegen wiesen auf Unterschiede zwischen den einzelnen Impfstoffen bezüglich postvaccinaler Trächtigkeitsstörungen hin. Nach ihnen können Rasse, Fütterung und Haltungsbedingungen das Auftreten dieser Komplikation variieren. Schwarzbuntes Vieh sei weniger belastet als Fleckvieh, Tiere mit Silagefütterung weniger als Tiere mit Grünfütterung und Tiere mit Stallhaltung mehr als Tiere mit Weidehaltung.

Baljer und Mayr (31) stellten fest, daß zwischen den einzelnen Impfstoffarten kein Unterschied bezüglich Provozierung von Trächtigkeitsstörungen bestand. Wenn nun das Virusausgangsmaterial in keiner Beziehung zu den Trächtigkeitsstörungen stand, und ein Stress durch die Mechanik des Impfaktes sowie Impfprovokationen ausgeschlossen werden konnten, mußten unterschiedliche Inaktivierungsmittel, Adjuvantien, Konservierungsmittel, Entschäumer usw. in Betracht gezogen werden.

Baljer und Mayr (31) machten folgende Beobachtungen: von 9 geprüften Chargen fielen 2 deutlich aus dem Rahmen, die 4,5 mal bzw. doppelt so viel Trächtigkeitsstörungen hervorriefen, wofür Abweichungen im Gehalt von Zusatzstoffen verantwortlich gemacht wurden. Eine Beziehung zwischen den postvaccinalen Allergien vom Spättyp und den Trächtigkeitsstörungen ließ sich nicht nachweisen.

Dagegen bestanden Ähnlichkeiten im Häufigkeitstrend zwischen den Allergien vom Frühtyp und den Trächtigkeitsstö-

rungen. Bei zunehmender Zahl der Revaccinationen registrierten Baljer und Mayr (31) einen Anstieg der Trächtigkeitsstörungen, wobei der Zeitraum zwischen dem 6. und 9. Trächtigkeitsmonat besonders belastet war.

Eine gewisse Häufung dieser Störungen traten zwischen dem 2. und 5. Tag post vaccinationem auf, um dann bis zum 16. Tag p.v. abzunehmen. Der 14. bis 16. Tag post vaccinationem hat nach Baljer und Mayr (31) als Grenzwert für die Anerkennung von Impfschäden bei Verwerfensfällen zu gelten.

Es ist unbedingt notwendig, daß sich die Forschung mit jedem möglichen, Impfkomplicationen auslösenden Faktor einzeln beschäftigt. Wenn auch die bisherigen Ergebnisse noch kein endgültiges Bild vermitteln, so geben sie doch schon einige Hinweise für die zukünftige Herstellung und den Einsatz von MKS-Vaccinen.

1. MKS-Vaccinen, die für eine ständig sich wiederholende Landesimpfung eingesetzt werden, müssen bezüglich Eiweiß, das nicht an den immunisierenden MKS-Virus-Protein-Komplex gebunden ist, gereinigt werden. Dies betrifft vor allem Vaccinen, die aus nicht für das Rind homologen Zellsystemen hergestellt werden.
2. Formalin sollte durch Inaktivierungsmittel ersetzt werden, die homologes Rindereiweiß nicht denaturieren.
3. Begleit- und Hilfsstoffe in den Vaccinen sind vorher auf ihre allergisierende bzw. anaphylaktoide Wirkung zu prüfen. Zu vermeiden sind derzeit Stoffe auf der Basis von Polyglykol, Methylzellulose, Carboxymethylzellulose, Cremophor, Tween-artige Verbindungen und Entschäumer.
4. Der Gehalt an Antibiotika in den Impfstoffen ist bezüglich Allergiegefahr zu berücksichtigen.
5. Bei der Vaccineproduktion muß eine Mischung zwischen dem für das Rind homologen und heterologen Eiweiß vermieden werden.

6. Es ist ratsam, beim Einsatz von Vaccinen auf der Basis von heterologen Zellkulturen, im Rahmen der sich ständig wiederholenden Landes-Impfungen, bezüglich Impfstoffart abzuwechseln. Dies betrifft nur Vaccinen, die sich bezüglich Unschädlichkeit und Wirksamkeit (immunisierender Aktivität) gleich sind. Dabei kann von Bedeutung sein, daß sich die einzelnen BHK-Linien antigenmäßig unterschiedlich verhalten.

5.13 Impfung gegen die infektiöse bovine Rhinotracheitis und infektiöse pustulöse Vulvovaginitis (IBR-IPV)

Die infektiöse Rhinotracheitis ist weltweit verbreitet (166, 604, 777).

Einige Autoren (293, 603) konnten aufgrund klinischer und serologischer Untersuchungen die Identität des bovinen Rhinotracheitisvirus mit dem Virus des Bläschenausschlages des Rindes (infectious pustular vulvovaginitis = IPV) nachweisen.

In den USA wurden wirksame Vaccinen auf der Basis eines Lebendimpfstoffes entwickelt (834).

Folgende Zellkultursysteme eignen sich zum Züchten des Virus: Primäre und sekundäre Kälbernierenzellen, Kälberthymus-, Kälberhoden- (besonders sekundäre) und Kälbernebennierenzellen. In der Regel werden primäre Kälbernierenzellkulturen verwendet (863).

Nach Schutzimpfung mit Lebendvaccine auf Gewebekulturbasis erwarben die Tiere nach 2-3 Wochen eine belastbare Immunität (834). Der Impfschutz ist, gemessen am Titer neutrali-

sierender Antikörper, bei den einzelnen Tieren sehr unterschiedlich (148, 412). Einige Autoren (516, 834) betrachten einen Serumtitler von 1:2 bzw. 1:5 als virus-spezifisch.

Die Applikation kann auf intranasalem oder intramuskulärem Wege erfolgen (834). Bei der intramuskulären Impfung ist unbedingt darauf zu achten, daß keine zu kurzen Nadeln verwendet werden, um die Vaccine tief in die Muskulatur applizieren zu können (151).

Straub (865) prüfte einen neu entwickelten Lebendimpfstoff gegen die Rhinotracheitis und den Bläschenausschlag der Rinder auf zwei verschiedene Weisen. Eine Gruppe Rinder wurde auf intramuskulärem Wege, die andere auf die Schleimhäute des Respirations- und Genitaltraktes geimpft. Bei der Testinfektion erwies sich die Immunität der auf die Schleimhäute geimpften Tiere überlegen. Straub (865) empfiehlt für Masttiere eine intramuskuläre Impfung, für Milch- und Zuchttiere die Vaccination auf die Schleimhäute. Im 1. Jahr der Impfung sollten fernerhin die Tiere in 6-wöchigem Abstand zweimal auf die Schleimhäute geimpft werden. Um den Impfschutz zu erhalten, dürfte dann eine jährliche Vaccinierung genügen. Für Masttiere erscheint eine einmalige intramuskuläre Impfung ausreichend.

Ende der sechsziger Jahre wurden Trächtigkeitsstörungen nach Schutzimpfungen gegen die IBR-IPV bekannt (114, 430, 602, 604, 605). Nach Kennedy und Richards (430) traten Aborte zwischen dem 23. und 52. Tag post vaccinationem auf. 5-7 Monate tragende Kühe abortierten nach experimenteller intramuskulärer und intravenöser Applikation zwischen dem 18. und 24. Tag, nach intranasaler Applikation erst zwischen dem 50. bis 64. Tag post infectionem. Fernerhin verwarfen Kühe, die im 6. bis 8. Monat vacciniert wurden, dagegen traten keine Aborte auf, erfolgte die Impfung bis zum 5. oder nach dem 8. Trächtigkeitsmonat (605). McFeely

und Mitarbeiter (602) sahen 80% der Verwerfensfälle innerhalb von 2 Monaten nach der Vaccinierung, wobei Kühe in der späteren Hälfte der Trächtigkeit erheblich empfänglicher waren.

Straub (864) beobachtete allergische Sofort- und Spätreaktionen bei IBR-IPV-immunen Rindern. Einige Gruppen dieser Tiere wurden durch Infektion mit IBR-Virus auf die Schleimhäute und andere durch intravenöse Injektion zur Antikörperbildung angeregt. Monate später erfolgten intravenöse Infusionen hoher Virusdosen. Bei den Rindern, die 18-36 Monate vor der intravenösen Inokulation durch Administration des Virus auf die Schleimhäute infiziert worden waren und virusneutralisierende Antikörpertiter zwischen $10^{-1,36}$ und $10^{-2,86}$ gebildet hatten, kam es nach 1-2 Stunden zu anaphylaktischen Allgemeinreaktionen mit schweren klinischen Erscheinungen und drastischen Veränderungen im weißen Blutbild, wobei die Zahl der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie der Lymphozyten manchmal bis auf weniger als 10% der Ausgangswerte zurückging. Nach 24 Stunden hatte sich der klinische Zustand fast wieder normalisiert. Hyperämische Knötchen auf der Genitalschleimhaut, besonders bei männlichen Tieren, wurden sichtbar und blieben tagelang erhalten.

Bei zwei der fünf Rinder der Gruppe II, die 14-24 Monate vor der intravenösen Inokulation großer Virusdosen IBR-Virus intravenös appliziert erhielten und zum Zeitpunkt der Inokulation virusneutralisierende Titer zwischen $10^{-1,80}$ und $10^{-2,40}$ aufgewiesen hatten, kam es bereits kurz nach Beendigung der Infusion zu überaus schweren klinischen Erscheinungen. Ein Tier starb nach einer Stunde unter den Symptomen eines akuten Schocks.

Dagegen reagierten Tiere, bei denen vor der Inokulation keine spezifischen humoralen Antikörper nachgewiesen werden konnten, völlig anders. Klinische Symptome traten überhaupt nicht auf.

Straub (864) gelang es in keinem Fall, auch bei den nichtimmunen Tieren, Virus zu reisolieren.

Einige Autoren (114, 764) machten darauf aufmerksam, daß sich Streß-Situationen, wie z.B. lange Schiffstransporte nach der Impfung, sehr ungünstig auswirken können.

Bei Anwendung von Kombinationsimpfstoffen muß besonders die immunisierende Wirksamkeit jeder Komponente der einzelnen Vaccinen während der gesamten vom Hersteller angegebenen Haltbarkeitsdauer gewährleistet sein (686). Weiterhin führt die Nichtbeachtung der verschiedenen Applikationsformen der einzelnen Impfstoffe zu mangelnder Ausbildung der Immunität (764).

Aus dem amerikanischen Schrifttum wurden Impfwischnfälle nach Kombinationsimpfungen gegen die IBR-IPV, die bovine "viral-diarrhea-mucosal-disease" (BVD-MDV) und die Parainfluenza-3 bekannt (252, 278, 605, 606, 672). So traten neben Erhöhung der Körpertemperatur 3-7 Tage post vaccinationem (278, 672) schwerste klinische Erscheinungen 8-12 Tage nach der Impfung auf (252). Es konnte nachgewiesen werden, daß sich die Tiere zum Zeitpunkt der Impfung im Inkubationsstadium einer der oben genannten Krankheiten befanden, die durch die Vaccination aktiviert wurden (252, 606, 672, 764).

Virusausscheidungen traten weder nach Impfungen gegen die IBR noch nach Kombinationsimpfungen gegen IBR-IPV, BVD-MDV, Parainfluenza-3 auf (84).

Anhang

Im Anhang soll kurz der Problembereich einer möglichen Keimverschleppung von Infektionserregern (Viren, Bakterien) durch die Anwendung und Verimpfung von Seren und Gammaglobulinen behandelt werden.

Es muß allerdings vorausgeschickt werden, daß bisher im internationalen Schrifttum so gut wie nichts über die Keimverschleppung durch Serumapplikation im Sinne einer Prophylaxe oder Therapie bekannt wurde (310). Das ist auch erklärlich, denn Seren und Gammaglobuline sind von der Industrie hergestellte, hoch gereinigte Produkte, die auf Schädlichkeit und Wirksamkeit geprüft worden sind.

Die passive Immunisierung, d.h. die Zufuhr präformierter homo- oder heterologer Antikörper, wird prophylaktisch durchgeführt, wenn eine aktive Immunisierung nicht mehr oder überhaupt noch nicht möglich ist; therapeutisch, um die eigenen Antikörper zu unterstützen oder um das Intervall zu überbrücken, bis die eigene Antikörperbildung in Gang gekommen ist.

Werden heterologe Sera injiziert, kann es als immunologische Reaktion des Empfängers gegen das Fremdprotein zum anaphylaktischen Schock, oft mit tödlichem Ausgang, oder zu der ebenfalls nicht ungefährlichen Serumkrankheit kommen, wie bereits im allgemeinen Teil unter "Allergien" besprochen wurde.

Beim Menschen sollte vor einer Applikation tierischer Sera durch Befragen und Austestung festgestellt werden, ob eine entsprechende Allergie vorliegt (383). Seit dem Zweiten Weltkrieg werden Gammaglobuline in zunehmendem Maße in der Humanmedizin eingesetzt (861). Die im Handel vertriebenen Gammaglobulinpräparate unterliegen Mindestanforderungen für Eiweiß- und Salzgehalt, Haltbarkeit und Antikörperkonzentration. Sie sind durch physiko-chemische, immunologische, pharmakologische und bakteriologische Prüfung zu garantieren (849). Die Gammaglobulininjektion hat sich vor allem in der Masern- und Hepatitis-Prophylaxe bewährt (361).

Forschungsarbeiten der letzten Jahre ermöglichten inzwischen auch die Anwendung von spezifischen Gammaglobulinen, die aus

Seren von erwachsenen Rindern gewonnen wurden, in der Veterinärmedizin (425, 628, 839). Die Gammaglobulinpräparate werden prophylaktisch in Beständen mit erheblichen Kälber- und Ferkelverlusten eingesetzt (628). Bei der therapeutischen Anwendung soll das Präparat auch so frühzeitig wie möglich angewandt werden, damit sich die resorbierten Antikörper bereits in der Blutbahn befinden, bevor die an irgendeiner Stelle in den Körper eingedrungenen Erreger auf dem Blutwege überall hin verschleppt werden.

Bei einer Reihe bakterieller und viraler Erkrankungen stehen spezielle Antisera bzw. Immunglobulinpräparate zur Verfügung. Die gewünschten Antikörper sind in diesen Präparaten in besonders hoher Konzentration vorhanden, da die Spender vor der Serumgewinnung mit den entsprechenden Antigenen immunisiert werden, bzw. da es sich um Rekonvaleszenten von den entsprechenden Erkrankungen handelt.

Die Immunsera bzw. Immunglobuline werden in der Humanmedizin eingesetzt bei Diphtherie, Botulismus, Tetanus, Pertussis, Tollwut, Röteln, Pocken- und Vaccinevirusinfektionen (361, 383, 849).

Obwohl in der Literatur keine Angaben über eine Keimverschleppung durch Serumapplikation vorliegen, muß an dieser Stelle auf eine Veröffentlichung durch Petricciani und seinen Mitarbeitern (683) aus dem Jahre 1973 aufmerksam gemacht werden. Die Autoren fanden Coliphagen in Kälberseren, die zum Wachstum von Zellkulturen benutzt wurden. Die Konzentration der Coliphagen betrug in dem Kälberserum pro ml $1,5 \times 10^4$ plaque forming units (PFU). Coliphagen wurden ebenfalls in Poliomyelitis-, Masern-, Mumps- und Rötelnimpfstoffen gefunden. Die Autoren sind der Ansicht, daß diese via Kälberserum in die Lebendvaccinen gelangten.

Die Wissenschaftler werden sich in Zukunft mit Untersu-

chungen über die Entfernung der Coliphagen aus Kälberseren und Impfstoffen beschäftigen müssen. In diesem Zusammenhang werden weitere Fragen aufgeworfen: sind außer Coliphagen noch andere Phagen vorhanden, und haben Phagen in Seren die experimentelle Zellforschung beeinträchtigt? Auch müßte ihr Effekt auf Tiertestsysteme und die Wirkung auf den Menschen geprüft werden.

6 DISKUSSION

Jeder ärztliche Eingriff in die Integrität des Körpers birgt das Risiko in sich, neben der gewünschten Wirkung auch unerwünschte Nebenwirkungen zur Folge zu haben. Dies gilt für operative Eingriffe in gleicher Weise wie für Injektionen aller Art, im besonderen aber für die Schutzimpfungen.

Lebendimpfstoffe, Impfstoffe aus inaktivierten Erregern bzw. Totimpfstoffe oder Toxoidimpfstoffe sind dabei gleichermaßen belastet, wenn auch Genese und Art der Hauptschäden von Impfstoffart zu Impfstoffart verschieden sein können.

Diese unvermeidlichen Gefahren im Rahmen der Impfprophylaxe auf ein Minimum zu reduzieren, stellt die eigentliche Problematik bei den aktiven Schutzimpfungen dar.

Bei der Beurteilung des Risikos von Schutzimpfungen muß zunächst davon ausgegangen werden, ob es sich bei der Schutzimpfung um eine populationsmedizinische Maßnahme oder um einen Individualschutz handelt. Im ersteren Falle wird das Einzelschicksal bewußt dem Gesamtwohl untergeordnet. Man nimmt im Sinne einer "Aufopferung" bewußt Schäden beim Ein-

zelindividuum in Kauf, um die Gesundheit der Gesamtpopulation zu sichern.

Anders ist es beim Individualschutz. Hier ist stets das Krankheitsrisiko gegen das Impfkomplicationsrisiko abzuwägen. Erst dann ist eine Entscheidung zur Impfung möglich.

Neben diesen Gegebenheiten muß auch berücksichtigt werden, daß jede Impfmaßnahme, speziell die populationsmedizinische, gelegentlich aber auch die individuelle, Rückwirkungen auf das Seuchengeschehen hat, positive wie negative. Werden die Impfungen sinnvoll eingesetzt, und vor allem wird die richtige Vaccineart (Lebendimpfstoff usw.) verwendet, dann sollte die Seuchenkurve abfallen bzw. sich dem Nullpunkt nähern.

Umgekehrt kann eine prophylaktische Impfung bei Nichtbeachtung der Eigentümlichkeiten einer Seuche Schaden anrichten. Dies trifft z.B. zu für Impfungen mit Lebendimpfstoffen, die zu virulente Impfstämme enthalten oder die bei Seuchen eingesetzt werden, die aufgrund ihrer besonderen epidemiologischen und pathogenetischen Gegebenheiten nur mit Vaccinen aus inaktivierten Erregern bekämpft werden sollten. Umgekehrt können aber durch Impfstoffe aus inaktivierten Erregern auch Seuchen, bei denen zahlreiche klinisch inapparente Verlaufsformen vorkommen, verschlimmert werden, weil durch die Impfungen diese Verlaufsformen provoziert und aktiviert werden, wodurch die Morbiditätskurven schneller und höher ansteigen, als dies ohne Impfung der Fall wäre.

Der Erfolg einer Impfprophylaxe ist also vom genauen Studium des Charakters der zu bekämpfenden Seuche abhängig. Erst wenn alle Daten einer Seuche erfaßt sind, erhält man ein eindeutiges Bild für den Einsatz der einen oder anderen Vaccineart.

Die unterschiedlichen Komponenten eines Impfstoffes können Anlaß für einen Impfschaden sein. Bei der Erfassung und Beseitigung der Schadenskomponenten muß man unterscheiden zwischen spezifischen und unspezifischen Impfstoffanteilen. Letztere lassen sich leichter ohne Wirksamkeitsverlust des Impfstoffes ändern als erstere. Bei ersteren handelt es sich um das spezifische Wirksamkeitsprinzip des Impfstoffes, also um das immunisierende Antigen, das entweder in vermehrungsfähiger (Lebendvaccinen) oder nicht vermehrungsfähiger Form (Vaccinen aus inaktivierten Erregern, Spaltvaccinen, Toxoidvaccinen, Totvaccinen) vorliegt.

Als Impfkomplicationen sind Erkrankungen, Allergien und Trächtigkeitsstörungen am gefürchtetsten. Um diese weitgehend einzuschränken, müssen in der Veterinärmedizin daher weitere Anstrengungen unternommen und mehr Forschungen betrieben werden, um einmal geeignetere Impfstämme zu finden, und zum anderen gereinigtere Impfstoffe als bisher auf den Markt zu bringen. Moderne Vaccinen müssen grundsätzlich bezüglich Fremdprotein gereinigt sein. Auch sollte der Verwendung von Inaktivierungsmitteln, Suspensionsvermittlern, Entschäumern, Antibiotikamengen und Adjuvantien mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden, wodurch das Allergieproblem ganz allgemein erheblich herabgesetzt werden könnte.

In den letzten Jahren haben sich sowohl human- als auch veterinärmedizinische Impfstoffhersteller das Ziel gesetzt, ihre Impfstoffe hinsichtlich deren Unschädlichkeit und Wirksamkeit wesentlich zu verbessern. Dabei kommen diese beiden Wesenskriterien eines Impfstoffes häufig miteinander in Konflikt. Dies gilt praktisch für alle Impfstoffarten, wenn auch die Lebendimpfstoffe davon am meisten betroffen sind. Eine Verbesserung der Unschädlichkeit geht häufig zu Lasten der Wirksamkeit und umgekehrt.

Staatliche Kontrollen bei der Herstellung von Impfstoffen und Sera sind unbedingt erforderlich. Obwohl in letzter Zeit vom Gesetzgeber die Reinigung der Impfstoffe verlangt wird, müßten noch Prüfungen hinsichtlich Wirksamkeit und Unschädlichkeit gefordert werden, die am Nutztier und nicht nur an Laboratoriumstieren durchzuführen sind.

Fernerhin ist es auf die Dauer nicht vertretbar, veterinärbehördliche Impfungen, z.B. gegen Geflügelpest, Schweinepest, Maul- und Klauenseuche mit Impfstoffen anzuordnen, die staatlich nicht selbst geprüft sind.

Desweiteren muß von den Impfstoffherstellern gefordert werden, daß Impfstoffe absolut frei von Fremderregern jeder Art sind. Dies gilt insbesondere für Lebendvaccinen, da sie keine inaktivierenden Zusätze enthalten, die eine Fremdvirus-Beimengung erfassen würden. Die größte Bedeutung für die Sicherheit der Impfstoffe kommt daher den Vorsichtsmaßnahmen bei der Produktion und der Auswahl geeigneter Zellspender für die Virusmehrung zu.

Während in der Humanmedizin gute Statistiken über Impfschadensfälle vorliegen, fehlen diese in der Veterinärmedizin oder sind nur unzureichend. Der Tierarzt hat also diesbezüglich keine ausreichende Orientierungsmöglichkeiten.

Wünschenswert ist die statistische Erfassung der Impfschadensfälle, ihre Auswertung und Weitergabe der daraus resultierenden Informationen und Anweisungen an die Tierärzteschaft.

Letztlich müssen die Forschungen über die Ursache von Impfkomplicationen verbessert und ausgewertet werden. Dies ist nur in enger Zusammenarbeit zwischen Forschung, Industrie und Praktiker möglich. Vor allem muß beim Praktiker die Scheu, Impfschäden zu melden, überwunden werden. Die Industrie sollte den Wünschen der Tiermedizin nach wirksa-

men und unschädlichen Impfstoffen aufgeschlossen gegenüber. Der Forschung bleibt der ständige Auftrag, Anstöße für die Schaffung besserer Impfstoffe und deren Anwendung weiterzugeben.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Im allgemeinen Teil der Arbeit werden die Ursachen und Ursache-Wirkungs-Relationen beim Zustandekommen von Impfkomplikationen analysiert und detailliert dargestellt.

Beim Entstehen einer Impfkomplikation müssen folgende Systeme berücksichtigt werden:

1. der Impfling
2. der Impfstoff
3. die Umwelt
4. der Impfakt.

Am besten kontrollierbar sind die Gebiete "Impfstoff" und "Impfakt"; die größten Unsicherheitsmomente liegen in den Systemen "Impfling" und "Umwelt".

Die einzelnen Impfwischenfälle lassen sich in drei große Gruppen einteilen, und zwar in

1. Impferkrankung
2. Impfdurchbrüche
3. Impfschäden.

Grundsätzlich wird unterschieden zwischen Impfschäden, die zu Lasten des Impfstoffes gehen und solchen, die technisch bedingt sind.

Im speziellen Teil wird über die wichtigsten Impfkomplikationen und deren Ursache bei den verschiedenen Schutzimpfungen der Haustiere berichtet.

Impfkomplikationen sind nach aktiven Schutzimpfungen gegen die Schweinepest, ansteckende Schweinelähmung, Maul- und Klauenseuche der Schweine, den Rotlauf, die Newcastle Disease, die Geflügelpocken, die Marek'sche Hühnerlähmung, die aviäre Encephalomyelitis, die Tollwut des Menschen und der Tiere, die Rhinopneumonitis und den Hoppegartener Husten der Pferde, die Maul- und Klauenseuche der Rinder und die infektiöse bovine Rhinotracheitis - infektiöse pustulöse Vulvovaginitis (IBR-IPV) bekannt.

SUMMARY

In the general part of the thesis, the causes and the relationship between cause and effect involved in the genesis of postvaccinal complications are dealt in detail.

In analyzing the genesis of postvaccinal complications the following systems must be taken into consideration:

1. the individual to be vaccinated
2. the vaccine
3. the environment
4. the vaccination proper.

The factors "vaccine" and "vaccination proper" can be controlled rather well while the systems "individual to be vaccinated" and "environment" comprise very erratic factors.

The postvaccinal complications break down into the following three large groups:

1. postvaccinal diseases
2. vaccination breakdowns
3. damages caused by vaccination.

As a rule damages to be attributed to the vaccine itself must be distinguished from lesions due to technical factors.

In the special part, the most important complications arising after protective vaccinations of domestic animals and their causes are dealt with.

Complications have been reported after active protective vaccinations to prevent the following diseases: swine fever, meningo-poliomyelitis enzootica suum, foot- and mouth-disease in pigs, erysipelas, Newcastle disease, fowlpox, Marek's disease, avian encephalomyelitis, rabies in man and in animals, rhinopneumonitis, equine influenza, foot-and mouth-disease in cattle, infectious bovine rhinotracheitis, and infectious pustular vulvovaginitis.

8 LITERATUR

1. ABELSETH, M.K.: Propagation of rabies virus in pig kidney cell culture.
Canad.Vet.J. 5, 84, 1964
2. ABELSETH, M.K.: A attenuated rabies vaccine for domestic animals produced in tissue culture.
Canad.Vet.J. 5, 279, 1964
3. ABELSETH, M.K.: Further studies on the use of ERA-rabies vaccine in domestic animals.
Canad.Vet.J. 8, 221, 1967
4. ACKERMANN, O.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen von Vaccinen gegen Staupe und Hepatitis contagiosa canis.
Die Blauen Hefte f.d. Tierarzt 30, 5, 1965
5. ACKERMANN, O.: Bessere Immunisierungsmöglichkeiten bei Nerzen gegen Staupe.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 73, 11, 1966
6. ACKERMANN, O., KRÜGER, A.: Über die Anwendung und Prüfung von Candur S, Staupe-Aerosol-Vaccine für Nerze unter Praxisbedingungen.
Die Blauen Hefte f.d. Tierarzt 33, 14, 1967
7. ACKERMANN, O., TIEFENBACH, B.: Erfahrungen mit Prevacun bei der Schutzimpfung von Pferden gegen Pferdeinfluenza (Hoppegartener Husten).
Die Blauen Hefte f.d. Tierarzt 36, 30, 1968
8. ACKERMANN, R., STILLE, W., BLUMENTHAL, W., HELM, E.B., KELLER, K., BALDUS, O.: Syrische Goldhamster als Überträger von lymphozytärer Choriomeningitis.
Dtsch.Med.Wschr. 97, 1725, 1972
9. ADLER, H.E., WILLERS, E.H., CAMPBELL, J.: Newcastle disease (avian pneumoencephalitis) in Hawaii.
Am.J.vet.Res. 12, 44, 1951
10. ADLINGER, H., STRAUB, O.C.: Untersuchung zur Frage der Verunreinigung des Pockenimpfstoffes mit Parainfluenza-3- und Rhinoviren des Rindes.
Arch.ges.Virusforsch. 19, 305, 1966

11. AHMED, A.A.S.: Ein Beitrag zur Frage der Träger und der Ausscheidung eines Adenovirus (CELO) bei Hühnern.
Zbl.Vet.Med., B, 18, 409, 1971
12. AMMANN, K.: Die forensische Bedeutung der Injektionsschäden.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 96, 569, 1954
13. ANDRES, J.: Anaphylaxien und andere Störungen im Zusammenhang mit der Schutzimpfung gegen die Maul- und Klauenseuche.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 109, 338, 1967
14. ANDERS, W.: Tollwut 1965.
Bundesgesundheitsblatt 18, 270, 1966
15. ANDREWES, CH., PEREIRA, H.G.: Viruses of vertebrates.
Ballière, Tindall & Cox, London 1967
16. ANKER, S.J. van den: Anaphylaxis in cows after vaccination with coli-vaccine.
Tijdschr.Diergeneesk. 93, 647, 1968
17. APPELBAUM, E., GREENBERG, M., NELSON, J.: Neurological complications following antirabies vaccination.
J.Am.Med.Assoc. 151, 188, 1953
18. ARÓSTEGUI, F.J., CACCIANO, A.F., CATTO, F.: Crisis anafiláctica producida por vacuna anti-aftosa. Consideraciones clínicas. Segunda parte.
Gac.vet. (B. Aires), 25, 308, 1963
19. ASCHOFF, L.: Das reticulo-endotheliale System.
Ergeb.ninn.Med. 26, 1, 1924
20. ASPLIN, F.D.: Immunisation against Newcastle disease with a virus of low virulence (strain F) and observations on subclinical infection in partially resistant fowls.
Vet.Rec. 64, 245, 1952

21. ATANASIU, P., BAHMANYAR, M., BALTAZARD, M., FOX, J.P., HABEL, K., KAPLAN, M.M., KISSLING, R.E., KOMAROV, A., KOPROWSKI, H., LÉPINE, P., PEREZ-GALLARDO, F., SCHAEFFER, M.: Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons. Part I. Bull.Wld.Hlth.Org. 14, 593, 1956
22. ATANASIU, P., CANNON, D.A., DEAN, D.J., FOX, J.P., HABEL, K., KAPLAN, M.M., KISSLING, R.T., KOPROWSKI, H., LÉPINE, P., GALLARDO, F.P.: Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons: Part III. Bull.Wld. Hlth Org. 25, 103, 1961
23. BAER, G.M., GOODRICH, W.O., DEAN, D.J.: Death from anaphylactic shock in a dog vaccinated with anti-rabies vaccine of chicken embryo origin. J.Am.Vet.Med.Ass. 141, 1048, 1962
24. BAILLY, J.: Prophylaxie de la rage. Bull.Off.int.Epiz. 34, 16, 1950
25. BAK, A.: Schutzimpfung gegen Geflügelpest. Berl.Müncb.Tierärztl.Wschr., 300, 1943
26. BAKER, J.A.: Serial passage of hog cholera virus in rabbits. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 63, 178, 1946
27. BAKER, J.A., SHEFFY, B.E.: A persistent hog cholera viremia in young pigs. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 105, 675, 1960
28. BAKER, J.A., GOGGINS, L., ROBSON, D., SHEFFY, B.E.: Possibility of hog cholera eradication BVD vaccine. Ref.Vet.Bull. 34, 657, 1964
29. BAKOS, K., MOREIN, B.: Bekämpfung von aviärer Encephalomyelitis durch Vakzination. Nord.Veter.-Kongr., Bergen, Beretn. 11, 33, 1970

30. BALJER, G.: Statistische und experimentelle Untersuchungen über postvaccinale Komplikationen im Anschluß an die Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung.
Inaugural-Dissertation, München 1970
31. BALJER, G., MAYR, A.: Statistische Untersuchungen über die im Anschluß an die Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfungen von 1967-1970 in Bayern aufgetretenen Störungen der Trächtigkeit.
Zbl.Vet.Med., B, 18, 393, 1971.
32. BALLA, L.: Untersuchung des Immunisierungsvermögens der einheimischen Geflügelpockenvakzinen mittels intravenöser, kutaner und Kontaktinfektion.
Acta Vet.Acad.Sci.Hung. 13, 245, 1963
33. BALLARINI, G.: Sensibilizzazione da carbossimetilcellulosa (CMC) e allergie iatrogene nel bovino.
Clin.veterin.(Milano) 94, 129, 1971
34. BAMBERGER, K., SZAKMÁRY, G.: Vergleichende Untersuchung verschiedener Impfstoffe und Impfverfahren bei Geflügelpocken an Truthühnern.
Mag.Allatörv.Lapja 13, 38, 1958
35. BAMBERGER, K., SZAKMÁRY, G.: Über die künstliche Veränderung der Eigenschaften des Putenpockenvirus.
Arch.exp.Vet.Med. 17, 551, 1963
36. BAMBERGER, K., MARKOVITS, P.: Studies on tissue-culture-propagated turkey-pox virus.
Acta Vet.Acad.Sci.Hung. 15, 161, 1965
37. BANKOWSKI, R.A.: Further studies on in vitro cultivated pneumoencephalitis-(Newcastle disease) virus and its use as a vaccine.
Vet.Med. 45, 322, 1950
38. BANKOWSKI, R.A., HYDE, J.: Cultivation and cytopathogenicity of Newcastle disease virus in HeLa and bovine kidney cell cultures.
Am.J.Vet.Res. 18, 743, 1957

39. BANKOWSKI, R.A.: A modified live Newcastle disease virus vaccine.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 96, 114, 1957
40. BANKOWSKI, R.A.: A tissue culture-modified Newcastle disease virus. I. Modification, propagation and characteristics of the tissue-culture Newcastle disease virus.
Avian Dis. 2, 197, 1958
41. BANKOWSKI, R.A., MIKAMI, T., REYNOLDS, B.: The relation between infection of chickens with Marek's disease and the presence of precipitin antibodies.
Avian Dis. 14, 723, 1970
42. BANSAL, R.P., SHARMA, G.L.: Susceptibility of european zebu crossbred cattle to lapinised rinderpest vaccine.
Ind.J.Vet.Sci. 38, 379, 1968
43. BARTH, R., DRÄGER, K., KAMPHANS, S.: Über die Eigenschaften des in der Schweinepest-Vaccine Suiferin enthaltenen lebenden, lapinisierten Virus.
Behring-Werk-Mitteil. 43, 227, 1964
44. BARTH, R., JAEGER, O.: Zur Modifikation des Habel-Tests.
Zbl.Bakt. I. Abt., Orig., 209, 279, 1966
45. BARTH, R., JAEGER, O.: Über die Nachweisbarkeit von Tollwutvirus Stamm Flury-LEP im Gehirn vaccinierter Hunde.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 80, 141, 1967
46. BARTH, R., JAEGER, O.: Untersuchungen mit der Lebend-Vaccine Virulin ad us.vet. aus dem attenuierten Tollwut-Virusstamm Flury LEP.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 81, 30, 1968
47. BARTH, R., BECKER, W., JAEGER, O.: Untersuchungen mit inaktivierten Tollwut Gewebekultur-Impfstoffen am Tier. II. Immunisierungsversuche an Rindern.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 84, 167, 1971

48. BATSON, M.S.: Allergic reaction to rabies vaccine.
J.Am.Vet.Ass. 136, 448, 1960
49. BAUER, K., KAADEN, O.R., MUSSGAY, M.: Experimentelle Untersuchungen über Allergien vom Spättyp nach der Schutzimpfung von Rindern mit Maul- und Klauenseuche.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 83, 292, 1970
50. BAUMANN, R.: Beitrag zur aktiven Immunisierung gegen Pocken und Diphtherie der Hühner.
Arch.Tierheilk. 57, 299, 1928
51. BEAMER, P.D.: Studies on Newcastle disease. IX. Experimental vaccination of chicks against Newcastle disease.
J.Am.Vet.Med.Ass. 120, 26, 1952
52. BEAUDETTE, F.R., BIVINS, J.A., MILLER, B.R.: The failure to recover Newcastle virus by egg inoculation of dilutions of organ suspensions.
Am.J.Vet.Res. 10, 368, 1949
53. BEAUDETTE, F.R., BIVINS, J.A., MILLER, B.R.: Newcastle disease immunization with live virus.
Cornell Vet. 39, 302, 1949
54. BEAUDETTE, F.R., BIVINS, J.A.: The influence of passive immunity on the response to intramuscular and intranasal administration of Newcastle disease virus.
Cornell Vet. 43, 513, 1953
55. BECKER, W., MAIER, R., BARTH, R.: Immunisierung von Saugferkeln gegen Schweinepest mit Suiferin. Die Blauen Hefte f.d. Tierarzt 40, 15, 1969
56. BEER, J.: Der Stand unserer derzeitigen Kenntnisse über virusbedingte Embryo- und Fetopathien. Zuchthyg.Fortpflanzstör.Besam.Haustiere, 2, 164, 1958
57. BEESON, P.B.: Jaundice occurring one to four month after transfusion of blood or plasma. Report of seven cases.
J.Am.Med.Ass. 121, 1332, 1943

58. BELL, Th.M.: The rabiesviruses - a new group?
Arch.ges.Virusforsch. 18, 257, 1966
59. BENDHEIM, U.: Zur Anwendung von Hitchner-B₁-Trink-
wasservaccine bei Legehennen.
Der Prakt.Tierarzt 46, 201, 1965
60. BENGLSDORFF, H.-J., ENGEL, H.: Die immunogene
Eigenschaft von Taubenpockenvirus-Impfstoffen
in ihrer Abhängigkeit von der Reaktionsfähig-
keit des Huhnes, der Impftechnik, der Rasse,
dem Federfollikel, vom Alter des Impflings und
von der Wertigkeit des Impfstoffes.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 73, 346, 1960
61. BENGLSDORFF, H.-J., SCHNEIDER, B.: Untersuchungen
über Unschädlichkeit und Immunisierungsvermö-
gen von Hühnerpockenvirusstämmen bei Küken
und Junghühnern.
Mh.Tierheilk. 14, 175, 1962
62. BENGLSDORFF, H.-J., SCHNEIDER, B.: Weitere Untersu-
chungen über Möglichkeiten einer Kombinations-
impfung gegen Newcastle-Disease und Geflügel-
pocken bei Küken.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 76, 255, 1963
63. BENGLSDORFF, H.-J.: Infektiöse Bronchitis der Hühner -
Bedeutung und Bekämpfung mit Resprovac.
Die Blauen Hefte f.d. Tierarzt 29, 10, 1965
64. BENGLSDORFF, H.-J.: Experimentelle und praktische Er-
fahrungen mit der Geflügelpest-Lebendvirus-Adsor-
batvaccine Galivac.
Die Blauen Hefte f.d. Tierarzt 37, 26, 1968
65. BENGLSDORFF, H.-J.: Probleme moderner Impfstoffher-
stellung und Seuchenprophylaxe beim Wirtschafts-
geflügel.
Die Blauen Hefte f.d. Tierarzt 39, 22, 1969
66. BENGLSDORFF, H.-J., BERNHARDT, D.: Möglichkeiten und
Grenzen mit Putenherpesvirus gegen die Marek'sche
Krankheit.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 85, 145, 1972

67. BENGELSDORFF, H.-J.: Vakzination und Revakzination von Puten mit den Newcastle Disease-Impfvirusstämmen B₁ und LaSota. Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 86, 192, 1973
68. BENGELSDORFF, H.-J., KELLER, A.L., BERNHARDT, D.: Wirksamkeitsprüfungen von Vaccinen gegen die Marek'sche Krankheit auf der Basis von Putenherpesvirus. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 80, 417, 1973
69. BERBINSCHI, C.: Specific means of prevention and control of aujeskys disease in our country. Rev.Zootek.Med.Vet. 20, 45, 1970
70. BERG, H.H.: Zur Prophylaxe infektiöser Hepatitisformen in Klinik und Praxis. Dtsch.Med.Wschr. 74, 572, 1949
71. BERGER, K., PUNTIGAM, F.: Über die Altersdisposition bei der postvaccinalen Encephalitis. Münch.Med.Wschr. 100, 2042, 1958
72. BERGER, K.: Einfluß des Impfalters auf die Häufigkeit der Todesfälle nach Pockenschutz-Erstimpfungen. Wien.Med.Wschr. 117, 746, 1967
73. BESBORODKIN, N.S.: Gleichzeitige Immunisierung von Schweinen gegen Schweinepest, Rotlauf, Pasteurellose. Veterinarija (Moskva) 46, 55, 1970
74. BEYNON, A.G., MILLER, W.M.C.: Equine virus rhinopneumonitis ("equine virus abortion"). Vet.Rec. 75, 529, 1963
75. BIANCA, W.: Die Akklimatisation von Haustieren. Tierzüchter 23, 187, 1971
76. BIERBAUM, K.: Über den sogenannten Pararotlaufbazillus. Berl.Tierärztl.Wschr. 40, 306, 1924

77. BIGGS, P.M., PAYNE, L.N.: Studies on Marek's Disease. I. Experimental transmission. J.Nat.Cancer Inst. 39, 267, 1967
78. BIGGS, P.M., PAYNE, L.N., MILNE, B.S., CHURCHILL, A.E., CHUBB, R.C., POWELL, D.G., HARRIS, A.H.: Field trials with an attenuated cell associated vaccine for Marek's disease. Vet.Rec. 87, 704, 1970
79. BINDRICH, H.: Untersuchungen über den "Flury"-Stamm des Tollwutvirus. I. Mitt.: Zum Infektionsspektrum. Arch.exp.Vet.Med. 10, 211, 1956
80. BINDRICH, H.: Untersuchungen über den "Flury"-Stamm des Tollwutvirus. II. Mitt.: Immunisierungsversuche. Arch.exp.Vet.Med. 10, 226, 1956
81. BINDRICH, H., SCHMIDT, U.: Beitrag zur Virusausscheidung bei gesunden und immunen Hunden nach experimenteller Infektion mit dem Tollwutvirus. Arch.exp.Vet.Med. 12, 202, 1958
82. BINDRICH, H., KUWERT, E.: Versuche über präinfektionelle und postinfektionelle Immunisierung gegen Tollwut bei Hunden unter besonderer Berücksichtigung von rabizidem Hundehyperimmunserum. Arch.exp.Vet.Med. 14, 676, 1960
83. BISPING, W.: Möglichkeiten, Grenzen und Gefahren der Schweinepestbekämpfung durch Schutzimpfungen. Tierzüchter 19, 325, 1967
84. BITTLE, J.L.: Comments on infectious bovine rhinotracheitis immunization. J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 858, 1968
85. BLIECK, L. de: Immunisation gegen Geflügelpocken. Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 68, 65, 1955
86. BÜGEL, K., BÖHM, H.: Ein Rhinovirus des Rindes. Zbl.Bakt., I. Abt., Orig. 187, 2, 1962

87. BÖGEL, K., LIEBELT, J.: Untersuchungen über die Immunisierung von Rindern mit abgeschwächtem Parainfluenza-3-Kulturvirus.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 75, 423, 1962
88. BÖGEL, K., LIEBELT, J.: Über die passive und aktive Immunität des Kalbes gegenüber dem Parainfluenza-3-Virus.
Mh.Tierheilk. 15, 191, 1963.
89. BÖHM, H.O., PANJEVIĆ, D.: Zur Immunisierung gegen die Pferdeinfluenza.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 81, 392, 1968
90. BÖHME, W.: Über neue Wege der aktiven Immunisierung menschlicher und tierischer Infektionskrankheiten.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 40, 769, 1924
91. BOER, G.F. de, WENSVOORT, P.: Over het voorkomen van het rhinopneumonitis virus bij paarden in Nederland.
Tijdschr.Diergeneesk. 90, 449, 1965
92. BÜRGER, K., SEELEMANN, H., MROWETZ, G.: Der Einfluß der MKS-Schutzimpfung auf die Milchqualität.
Milchwiss. 9, 163, 1954
93. BOGNÁR, K., MÉSZÁROS, J.: Experiments with a lapinized hog cholera virus strain of decreased virulence.
Acta Vet.Acad.Sci.Hung. 13, 429, 1963
94. BONDARENKO, I.M., BURCEV, V.I., CERNYSEV, V.V., LAGUTKIN, N.A., KUSNIR, A.T.: Zur Wirksamkeit einer Vakzination des Geflügels gegen die Newcastle disease.
Vetrinarija (Moskva) 50, 61, 1973
95. BONIN, O.: Fremdviren in Impfstoffen als potentielle Krankheitserreger.
Bundesgesundheitsbl., Nr. 17, 237, 1970
96. BONIN, O.: Allergische Reaktionen nach Schutzimpfungen.
Vortrag im 178. Kolloquium des Paul-Ehrlich-Instituts, Frankfurt, 30.5.1972

97. BORNSTEIN, S., RAUTENSTEIN-ARAZI, A., SAMBERG, Y.:
Some aspects of congenital passive immunity to Newcastle disease in chicks.
I. The transfer of hemagglutinin inhibitors from the maternal yolk to the chick.
Am.J.Vet.Res. 13, 373, 1952
98. BORNSTEIN, S., RAUTENSTEIN-ARAZI, A., SAMBERG, Y.:
Some aspects of congenital passive immunity to Newcastle disease in chicks.
II. The relationship of maternal hemagglutination-inhibition titers in baby chicks to their actual immunity.
Am.J.Vet.Res. 13, 379, 1952
99. BOSGRA, O. and ROERINK, J.H.G.: Parenteral immunity in fowl pox and serum neutralization.
Tijdschr.Diergeneesk. 87, 106, 1962
100. BOULGER, R.L.: Natural rabies in a laboratory monkey.
Lancet I, 941, 1966
101. BOURDIN, P., SUREAU, P.: Sur l'efficacité de la vaccination antirabique des chiens avec le vaccin Flury L.E.P. à Madagascar.
Rev.Él. 18, 243, 1965
102. BOYNTON, W.H.: Preliminary report on the propagation of hog cholera virus in vitro.
Vet.Med. (Kans) 41, 346, 1946
103. BRAN, L., TOMESCU, V., PASCU, L., MIHAITA, S., TIBNEA, S., POPA, M., ELEFTERESCU, A., CONSTANTINESCU, C.:
Über die Anwendung des lapinisierten Schweinepest-Virus in der Praxis.
Lucrar.stint.Inst.Ser.Vacc.Pasteur (Bucuresti) 4, 5, 1960
104. BRANDLY, C.A.: Report of the Committee on Newcastle Disease (ND) immunization.
J.Am.Vet.Med.Ass. 112, 127, 1948
105. BRIGGS, G.W., BROWN, W.M.: Neurological complications of antirabies vaccine. Treatment with corticosteroids.
J.Am.Med.Ass. 173, 802, 1960

106. BRION, A., FONTAINE, M.: Maladie de Newcastle: problèmes actuels.
Bull.Acad.vét.France 33, 219, 1960
107. BRION, A., FONTAINE, M., FONTAINE, M.P., LeFRANCOIS-CHABAS, D.: Sur les propriétés immunisantes d'une nouvelle souche de virus de la maladie de Newcastle.
Bull.Acad.vétérin.France 39, 165, 1966
108. BRISBANE, W.P.: Antibiotic reactions in cattle.
Canad.Vet.J. 4, 234, 1963
109. BRODAUF, H.: Umwelteinflüsse auf Geburtsverlauf und wieder einsetzende Fruchtbarkeit.
Tierärztl.Umschau 9, 294, 1954
110. BRODAUF, H., WOHANKA, K.: Akklimatisation und Adaptation.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 62, 300, 1955
111. BROWN, A.L.: Comments on infectious bovine rhinotracheitis immunization.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 856, 1968
112. BROWN, C.W., SCOTT, G.R., BROTHERSTON, J.G.: Lapinized rinderpest vaccine: Postinoculation reactions in high-grade Guernsey cattle.
Vet.Rec. 67, 467, 1955
113. BROWN, D.G.: Clinical changes in burros and Shetland ponies after vaccination with Venezuelan equine encephalomyelitis vaccine, TC-83.
Vet.Med. (Kans.) 67, 505; 508, 1972.
114. BROWN, L.N., RAMSEY, F.K.: Comments on complications following vaccination of cattle against bovine respiratory disease.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 903, 1968
115. BROWN, L.V.: Pathogenity for rabbit kidney cell cultures of certain agents derived from "normal" monkey kidney tissue.
Am.J.Hyg. 65, 189, 1957

116. BRÜDERL, A.: Risikofaktoren bei der Pockenschutzimpfung: Untersuchungen und Gedanken zur Vermeidung von Impfschäden.
Inaugural-Dissertation, München 1973.
117. BRYANS, J.T.: Control of equine infectious disease by immunization.
Cornell.Vet. 56, 278, 1966
118. BRYANS, J.T., DOLL, E.R., WILSON, J.C., McCOLLUM, W.H.: Immunization for equine influenza.
J.Am.Vet.Med.Ass. 148, 413, 1966
119. BRYANS, J.T.: Encephalitis associated with vee vaccination.
Mod.veter.Pract., Wheaton 53, 46, 1972.
120. BUCHWALD, G.: Die Pocken im Nachkriegsdeutschland mit Untersuchungen über den Wert der Pockenschutzimpfung.
Med.Welt, 938, 1967
121. BUCHWALD, G.: Zum Wert oder Unwert der Pockenschutzimpfung.
Med.Welt, 439, 1970.
122. BÜLOW, V. von: Untersuchungen über die aviäre Encephalomyelitis (AE) mit besonderer Berücksichtigung der Möglichkeiten einer aktiven Immunisierung.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 77, 11, 1964
123. BÜLOW, V. von: Untersuchungen mit embryonierten Eiern bei der Marek'schen Hühnerlähmung.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 81, 365, 1968
124. BÜRKI, F.: Schutzimpfungen gegen Virusinfekte beim Hund und bei der Katze.
Kleintier-Praxis 14, 89, 1969
125. BURKE, C.N., LUGINBUHL, R.E., HELMBOLDT, C.F.: The isolation of a latent adeno-like virus from chicken kidney cultures.
Avian Dis. 9, 31, 1965

126. BURKHART, R.L., JERVIS, G.A., KOPROWSKI, H.:
Postvaccinal paralysis and demyelation in the dog following antirabies vaccination.
Vet.Med. (Kans.) 45, 31, 1950
127. BURMESTER, B.R., CUNNIGHAM, C.H., COTTRAL, G.E.,
BELDING, R.C.; GENTRY, R.F.: The transmission of visceral lymphomatosis with live virus Newcastle disease vaccines.
Am.J.Vet.Rec. 17, 283, 1956
128. BURMESTER, B.R., SHARPLESS, G.R., FONTES, A.C.:
Virus isolated from avian lymphomas unrelated to lymphomatosis virus.
J.Nat.Cancer Inst. 24, 1443, 1960
129. BUSH, J.H.: Clinical observations on hog cholera immunization.
Vet.Med.(Kans.) 56, 33, 1961
130. BUSSON, B.: Zur Frage der Lyssa-Schutzimpfung durch die praktischen Ärzte und der prophylaktischen Impfung der Hunde.
Wien.Klin.Wschr. 38, 789, 1925
131. BUSSON, B.: Zur Frage der Ätiologie der postvaccinellen Lähmungen nach Wutschutzimpfungen.
Zbl.Bakt., I. Abt., Orig., 99, 80, 1926
132. BUSSON, B.: Experimentelle Studien über das Lyssa-Virus.
Zbl.Bakt., I. Abt., Orig., 113, 290, 1929
133. BUTTERFIELD, W.K., LUGINBUHL, R.E., HELMBOLDT, C.F.,
SUMNER, F.W.: Studies on avian encephalomyelitis. III. Immunization with an inactivated virus.
Avian Dis. 5, 445, 1961
134. BUZNA, D., HODOSY, J.: The time required for the development of resistance following the treatment with (Hertfordshire) vaccine.
Acta Vet.Acad.Sci.Hung. 1, 107, 1951

135. CABASSO, V.J.: Achievements of rabies vaccines (Flury) in animals and problems associated with their use.
Cyanamid int.vet.Bull. Nr. 1, 21, 1962
136. CABASSO, V., STEBBINS, M.R., DOUGLAS, A., SHARPLESS, G.R.: Tissue-culture rabies vaccine (Flury LEP) in dogs.
Am.J.Vet.Res. 26, 24, 1965
137. CABASSO, V.J., SHARPLESS, G.R., DOUGLAS, B.A.: Rabies vaccination of cats with HEP Flury vaccine.
Am.J.Vet.Res. 26, 33, 1965
138. CALNEK, B.W., JEHNICH, H.: Studies on avian encephalomyelitis. II. Immune responses to vaccination procedures.
Avian Dis. 3, 225, 1959
139. CALNEK, B.W., TAYLOR, P.J.: Studies on avian encephalomyelitis. III. Immune response to beta-propiolactone inactivated virus.
Avian Dis. 4, 116, 1960
140. CALNEK, B.W., TAYLOR, P.J., SEVOIAN, M.: Studies on avian encephalomyelitis. IV. Epizootology.
Avian Dis. 4, 325, 1960
141. CALNEK, B.W., TAYLOR, P.J., SEVOIAN, M.: Studies on avian encephalomyelitis. V. Development and application of an oral vaccine.
Avian Dis. 5, 297, 1961
142. CALNEK, B.W., LUGINBUHL, R.E., MCKERCHER, P.D., ROEKEL, H. v.: Committee report on a tentative program for the control of avian encephalomyelitis.
Avian Dis. 5, 456, 1961
143. CALSALS-ARIET, J., WEBSTER, L.T.: Age factors in susceptibility and immunizability of mice to rabies virus.
J.Bact. 39, 66, 1940
144. CARBREY, E.A.: The role of immune tolerance in transmission of hog cholera.
J.Am.Vet.Med.Ass. 146, 233, 1965

145. CARBREY, E.A., STEWART, W.C., YOUNG, S.H., RICHARDSON, G.C.: Transmission of hog cholera by pregnant sows.
J.Am.Vet.Med.Ass. 149, 23, 1966
146. CARMICHAEL, L.E., KENNEY, R.M.: Canine brucellosis: the clinical disease, pathogenesis, and immune response.
J.Am.Vet.Med.Ass. 156, 1726, 1970
147. CARTSBURG, R., LEDERBOGEN, K.: Enzephalomyelitis nach Lyssa-Schutzimpfung.
Med.Welt, 573, 1968
148. CASSELBERRY, N.H.: Present status of immunization procedures for infectious bovine rhinotracheitis.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 853, 1968
149. CHEVRIER, L.: Epidémiologie de la rage du Maroc.
Rev.Élev.Méd.Vét.Pays trop. 12, 115, 1959
150. CHOMIAK, T.W., LUGINBUHL, R.E., HELMBOLDT, C.F.: Tissue culture propagation and pathology of a CELO virus.
Avian Dis. 5, 313, 1961
151. CHOW, T.L.: Comments on infectious bovine rhinotracheitis immunization.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 857, 1968
152. CHRIST, P., HARNONCOURT, K., SIMROCK, W., WACHENDÖRFER, G.: Erfahrungen mit der Tollwutprophylaxe.
Dtsch.Med.Wschr. 86, 803, 1961
153. CHUBB, R.C., CHURCHILL, A.E.: Effect of maternal antibody on Marek's disease.
Vet.Rec. 85, 303, 1969
154. CHURCHILL, A.E., CHUBB, R.C., BAXENDALE, W.: The attenuation with loss of oncogenicity, of the herpes-type virus of Marek's disease (strain HPRS-16) on passage in cell culture.
J.gen.Virol. 4, 557, 1969

155. CHURCHILL, A.E., PAYNE, L.N., CHUBB, R.C.:
Immunization against Marek's disease
using a live attenuated virus.
Nature 221, 744, 1969
156. COGGINS, L., BAKER, J.A.: Standardisation
of hog cholera neutralization
test.
Am.J.Vet.Res. 25, 408, 1964
157. COOK, J.K.A.: Isolation of a CELO virus from
fertile chicker eggs.
Vet.Rec. 82, 294, 1968
158. CONSTANTINE, D.G.: Rabies transmission by non-
bite route.
Publ.Health Rep. 77, 287, 1962
159. CORDIER-BOULLANGIER, G., Qunais, A., HAROUNI, B.:
Vaccination contre la maladie de New-
castle par voie oculaire.
Rec.Méd.Vét. 131, 765, 1955
160. CORONEL, A.B.: Adsorbate Newcastle disease (avian
pest) vaccine.
Am.J.Vet.Res. 8, 120, 1947
161. COTTRAL, G.E., BURMESTER, B.R., WATERS, N.F.:
Egg transmission of avian lymphomatosis.
Poultry Sci. 33, 1174, 1954
162. COVER, M.S., BENTON, W.J., LAKE, R.S., ROSENBER-
GER, J.K.: Studies on the transmission
and physico chemical properties of the
infectious bursal agent.
Proc.Ann.Meet.Am.Vet.Med.Ass. 104, 120,
1967
163. COWART, W.O., MOREHOUSE, L.G.: Effects of attenuated
hog cholera virus in pregnant swine at va-
rious stages of gestation.
J.Am.Vet.Med.Ass. 151, 1788, 1967
164. COX, H.R.: Lebendes modifiziertes Virus als immunisie-
rendes Agens.
Behring-Werk-Mitteil. 29, 87, 1954

165. COX, H.R., BURKHART, R.L.: The use of avianized rabies vaccine.
Proc. Ann. Meet. U.S. Livestock Sanit. Assoc.
58, 350, 1954
166. CRANE, C.S., LUKAS, G.N., WATKINS, W.W.: Infectious bovine rhinotracheitis abortion in California beef cattle.
J. Am. Vet. Med. Ass. 144, 13, 1964
167. CURTIUS, F., GRÜHN, F., WILCKHAUS, J.: Beiträge zur Klinik der Hepatitis.
Med. Klinik, 47, 1952
168. DANNER, K., MAYR, A.: Perorale Immunisierung gegen Pocken. 3. Mitt.: Beziehungen zwischen Impfdosis und Impferfolg bei der Trinkwasservakzinierung gegen Hühnerpocken mit dem attenuierten Stamm HP-1.
Zbl. Vet. Med., B, 19, 609, 1972
169. DAVIES, E.T.: Salmonella vaccination of adult cattle.
Vet. Rec. 86, 330, 1970
170. DEAN, D.J., SHERMAN, I., GOODRICH, W.: Isolation of rabies virus from the salivary gland of a cat dying following vaccination with modified live virus anti-rabies vaccine (lep.)
WHO Document, Rabies, 132, 1959
171. DEAN, D.J., GUEVIN, V.H.: Rabies vaccination of cats.
J. Am. Vet. Med. Ass. 142, 367, 1963
172. DEAN, D.J., EVANS, W.M., THOMPSON, W.R.: Studies on the low egg passage Flury strain of modified rabies virus produced in embryonating chicken eggs and tissue culture.
Am. J. Vet. Res. 25, 756, 1964
173. DEDIÉ, K.: Die säurelöslichen Antigene von Erysipelothrix rhusiopathiae.
Mhefte Vet. Med. 4, 7, 1949

174. DEDIE, K., STARKE, G.: Untersuchungen zur Immunisierung gegen die atypische Geflügelpest.
1. Mitt.: Über Herstellung und Wirksamkeit inaktivierter Ei-Adsorbat-Vakzinen.
Arch.exp.Vet.Med. 6, 235, 1952
175. DEDIE, K.: Die Stallpneumonien des Schweines und die "Schweineseuche".
Mhefte Vet.Med. 11, 300, 1956
176. DEMNITZ, A., DRÄGER, K.: Gründe für die Versager nach der Rotlauf-Schutzimpfung.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr., 165, 1942
177. DEMNITZ, A., DRÄGER, K.: Über aktive Immunisierung gegen Schweinerotlauf unter besonderer Berücksichtigung des Rotlauf-Adsorbat-Impfstoffes.
Vet.med.Nachrichten "Bayer" 2, 25, 1950
178. DEMNITZ, A., DRÄGER, K.: Über den Rotlauf-Adsorbatimpfstoff.
Mh.Tierheilk. 2, 193, 1950
179. DEMNITZ, A.: Eine Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse neuerer Rotlaufforschung und die Entwicklung der Schutzimpfung gegen Schweinerotlauf.
Zschr.Immunitätsforsch. 109, 309, 1952
180. DIMITRIEV, A.J., KITAEVIC, E.J.: Bronchopneumonie bei Schweinen nach Impfung mit Kristallviolett-Vakzine.
Veterinarija (Moskva) 33, 51, 1956
181. DINTER, Z.: Zur Schutzimpfung gegen Schweinerotlauf mit einer Adsorbatvakzine.
Tierärztl.Umschau 3, 279, 1948
182. DINTER, Z., BAKOS, K.: Über die Ausscheidung des Virus der Newcastle-Krankheit nach der Testinfektion immuner Hühner.
Arch.exp.Vet.Med. 7, 514, 1953
183. DINTER, Z., WESSLÉN, T.: Antikörperreaktion bei Rindern, vakziniert gegen Maul- und Klauenseuche.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 171, 157, 1957

184. DIXIT, S.G.: Some observations on the reaction of vaccinations with chick embryo vaccine against ranikhet (or Newcastle disease). Indian J.vet.Sci. 20, 277, 1950
185. DOBBERSTEIN, J.: Der Tierarzt im Strafrecht. Mhefte Vet.Med. 11, 603, 1956
186. DOLL, E.R., McCOLLUM, W.T., WALLACE, M.E.: Immunization of chicks hatched from hens immunized against Newcastle Disease. Vet.Med. 45, 365, 1950
187. DOLL, E.R., McCOLLUM, W.H., WALLACE, M.E.: Immunization against Newcastle disease with a virus of low virulence. Vet.Med. 45, 231, 1950
188. DOLL, E.R., McCOLLUM, W.H., WALLACE, M.E.: Susceptibility to Newcastle disease infection of chickens from hens immunized with live virus vaccines. Am.J.Vet.Res. 12, 232, 1951
189. DOLL, E.R., WALLACE, M.E., McCOLLUM, W.H.: Newcastle disease virus neutralizing indexes of normal chickens serums. Am.J.Vet.Res. 12, 345, 1951
190. DOLL, E.R., CROWE, M.E.W., BRYANS, J.T., McCOLLUM, W.H.: Infection immunity in equine virus abortion. Cornell Vet. 45, 387, 1955
191. DOLL, E.R.: Immunization against viral Rhinopneumonitis of horses with live virus propagated in hamsters. J.Am.Vet.Med.Ass. 139, 1324, 1961
192. DOLL, E.R., BRYANS, J.T.: Immunization of young horses against viral Rhinopneumonitis. Cornell Vet. 53, 24, 1963
193. DOLL, E.R., BRYANS, J.T.: A planned infection program for immunizing mares against viral Rhinopneumonitis. Cornell Vet. 53, 249, 1963

194. DOMÁN, J.: Experience from the practice with the lapinized virus against swine fever.
Mag.Allatorv.Lapja 15, 27, 1960
195. DOMAN, J.: Anaphylaktischer Schock bei Mastbullen infolge der Revakzination gegen Maul- und Klauenseuche.
Mag.Allatorv.Lapja 22, 375, 1967
196. DONKER-VOET, J., KURJANA, R.: Newcastle disease (pseudovogelpest) praktijkresultaten.
Hemera Zoa 57, 428, 1953
197. DOOSE, H. und WIEDEMANN, H.-R.: Meningoencephalomyelitiden und Encephalopathien mit fakultativem oder fehlendem Virusnachweis.
Meningoencephalomyelitis nach Tollwutschutzimpfung.
In: OPITZ, H., SCHMIDT, F.: Handbuch der Kinderkrankheiten, Bd VIII/1.- Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1969, S. 421-422.
198. DORN, P., SCHINDLER, P.: Zur Vakzination gegen Aviäre Encephalomyelitis (AE) bei Endprodukt-Junghennen.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 83, 320, 1970
199. DORN, P., SCHINDLER, P.: Die Mareksche Krankheit und ihre Bekämpfung durch Vakzination.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 78, 389, 1971
200. DORSET, M., McBRYDE, C.N., NILES, W.B.: Further experiments concerning the production of immunity from hog cholera.
Bull.U.S.Dep.Agric., Bureau of Anim.Ind. 102, 1908
201. DOYLE, T.M., WRIGHT, E.C.: Crystal violet swine fever vaccine.
Brit.Vet.J. 103, 406, 1947
202. DOYLE, T.M., DOBSON, N., MARTIN, R.: Fowl pox tissue culture vaccine.
Vet.Rec. 75, 359, 1963

203. DRÄGER, K., SCHINDLER, R.: Über die im Jahre 1950 bei der Schutzimpfung gegen Schweine-Rotlauf gemachten Erfahrungen.
Vet.Med.Nachrichten "Bayer" 41, 1951
204. DRÄGER, K.: Über aktive Immunisierung gegen Rotlauf mit avirulenten Rotlaufkulturen.
In: Über Schutzimpfungen gegen Schweinerotlauf. Beiträge für die tierärztliche Praxis.- Marburg/Lahn: Behringwerke 1952
205. DRÄGER, K., FIEGE, H.: Über eine Verbesserung des Rotlauf-Adsorbat-Impfstoffes durch Reinigung.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 60, 125, 1953
206. DRÄGER, K.: Neuere Untersuchungen über die Schweinepest unter Berücksichtigung der aktiven Immunisierung.
Vortrag München 16.3.1955 -
Ref. Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 68, 200, 1955
207. DRÄGER, K.: Neuere Untersuchungen über das Schweinepestvirus und die Bekämpfung der Schweinepest durch aktive Immunisierung. Wissenschaftliche Beiträge für die tierärztliche Praxis - "Schweinepest".- Marburg/Lahn: N.G. Elwert-Verlag 1955
208. DRÄGER, K.: Über Reaktivierungsversuche mit dem durch Adaptation an Kaninchen modifizierten Schweinepest-Virus.
Vet.med.Nachrichten "Bayer" 2, 69, 1957
209. DRÄGER, K., ACKERMANN, O.: Aktive Immunisierung gegen Staupe, Hepatitis contagiosa canis und Leptospirose mit Candur SH und Candur SHL.
Die Blauen Hefte f.d. Tierarzt 3/4, 7, 1962
210. DRÄGER, K., KAMPHANS, S., MAAB, W.: Bericht über den Einsatz der Schweinepest-Vaccine Suiferin zur Tilgung der SP in einem bereits infizierten Schweinezuchtbestand Nord-Deutschlands.
Tierärztl.Umschau 8, 405, 1964

211. DREESEN, D.W., EUBANKS, J.F., BEHYMER, D.E.: Antibody responses in cattle vaccinated with various rabies vaccines.
J.Am.Vet.Med.Ass. 157, 826, 1970
212. DUNGWORTH, D.L., CORDY, D.R.: The pathogenesis of ovine pneumonia. II. Isolation of virus from faeces, comparison of pneumonia caused by faecal enzootic abortion and pneumonitis viruses.
J.comp.Path. 72, 71, 1962
213. DUNNE, H.W., LUEDKE, A.J.: The pathogenesis of hog cholera. II. The virus eclipse phase and sensitization of the test.
Am.J.Vet.Res. 20, 619, 1959
214. DUNNE, H.W.: The pattern and causes of "breaks" following vaccination with attenuated hog cholera vaccines.
J.Am.Vet.Med.Ass. 138, 311, 1961
215. DUNNE, H.W., CLARK, C.D.: Embryonic death, fetal mummification, stillbirth, and neonatal death in pigs of gilts vaccinated with attenuated live-virus hog cholera vaccine.
Am.J.Vet.Res. 29, 787, 1968
216. EBERBECK, E.: Die Geflügelpockenimmunisierung und ihre Bedeutung und Anwendung in der Praxis.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr., 887, 1930.
217. ECKERSKORN, W.: Die Wildtollwut als Problem der staatlichen Tierseuchenbekämpfung.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 73, 150, 1966
218. EHRENGUT, W.: Impffibel.- Stuttgart: F.K. Schattauer-Verlag 1964
219. EHRENGUT, W., EHRENGUT-LANGE, J.: Das günstigste Alter für die Pockenschutzerstimpfung.
Münch.Med.Wschr. 110, 2291, 1968
220. EICHWALD, C.: Experimentelle serologische Beobachtungen beim Menschen und beim Tier nach Rabiesschutzimpfung.
J.Hyg.Epid.Microbiol.Immunol. 7, 281, 1963

221. EICHWALD, C., PIZSCHKE, H.: Die Tollwut bei Mensch und Tier.- Jena: VEB Gustav Fischer Verlag 1967
222. EIDSON, C.S., ANDERSON, D.P.: Immunization against Marek's disease.
Avian Dis. 15, 68, 1971
223. EIDSON, C.S., ANDERSON, D.P., KLEVEN, S.H., BROWN, J.: Field trials of vaccines for Marek's disease.
Avian Dis. 15, 312, 1971
224. EIKMEIER, H., MÜLLER, V., AGDE, K.: Untersuchungen über die Verträglichkeit von "Suiferin" einem neuen Impfstoff gegen Schweinepest. Erfahrungen an 398 Tieren einer Mastleistungsprüfungsanstalt.
Tierärztl.Umschau 18, 540, 1963
225. EISENGARTEN, H.-J.: Zur Parainfluenza-2-Virusinfektion der Hühner.
Mhefte Vet.Med. 28, 548, 1973
226. EISSNER, G., SIEGERT, R.: Die Wertbemessung von Impfstoffen zur aktiven Schutzimpfung gegen die atypische Geflügelpest. I. Immunisierungsversuche an Hühnern und kleinen Laboratoriumstieren.
Mh.Tierheilk. 7, 205, 1955
227. EISSNER, G., BÖHM, H.: Zur Wirksamkeitsprüfung von Tollwutimpfstoffen. 1. Mitt.: Prüfungsmethoden.
Mh.Tierheilk. 14, 24, 1962
228. EISSNER, G.: Infektionen des Menschen durch tierpathogene Picornaviren.
In: Grumbach, A. und Bonin, O.: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger.- Stuttgart: Thieme Verlag 1969
229. ELDER, J.S.: A practitioner's observation: Incidence of reaction following distemper vaccination.
Vet.Med.(Kans) 57, 243, 1962
230. EMERY, J.B., ELLIOT, A.Y., BORDT, D.E., BURCH, G.R., KUGEL, E.E.: A tissue-culture, modified live-virus rabies vaccine for dogs: report on development and clinical trial.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 476, 1968

231. EMERSON, J.L., DELEZ, A.L.: Cerebellar hypoplasia, hypomyelinogenesis and congenital tremors of pigs associated with prenatal hog cholera vaccination of sows.
J.Am.Vet.Med.Ass. 147, 47, 1965
232. ENDERS, J.F., PEEBLES, Th.C.: Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 86, 277, 1954
233. ERASMUS, B.J.: Equine viral rhinopneumonitis.
J.S.Afr.Vet.Med.Ass. 34, 461, 1963
234. ERCEGOVAC, D.: Die Wertbestimmung des Wutimpfstoffes.
Zbl.Vet.Med. 1, 445, 1954
235. EYAL, J., MAYER, E.: Hypersensitivity in Israeli-Friesian cattle following foot and mouth disease vaccination.
Refuah Veterinarith Israel 28, 62, 1971
236. FABRICANT, J., LEVINE, P.P.: The persistence of infectious bronchitis virus in eggs and tracheal exsudates of infected chickens.
Cornell Vet. 41, 240, 1951
237. FALKE, D.: Infektionen durch Viren der Herpesgruppe.
In: Grumbach, A. und Bonin, O.: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger.- Stuttgart: Thieme Verlag 1969
238. FALLON, H.J.: Report on immunity failure of avianized rabies vaccine.
J.Am.Vet.Med.Ass. 120, 373, 1952
239. FECHNER, J.: Experimentelle Untersuchungen an Schweinen über das Wesen der Rotlaufschutzimpfung unter besonderer Berücksichtigung der Fehlerquellen.
Wiss.Z.Humboldt-Univ. Berlin, Math.-Naturwiss. Reihe 4, 181, 1954/55
240. FECHNER, J.: Schutzimpfungen bei Haustieren.- Leipzig: S. Hirzel Verlag 1964

241. FENJE, P.: Propagation of rabies virus in cultures of hamster kidney cells.
Canad.J.Microbiol. 6, 479, 1960
242. FEY, H., HAUSER, H., MESSERLI, W.: Pferdeserum-Anaphylaxie bei Schweinen.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 102, 285, 1960
243. FEY, H., STÜRCHLER, W.: Ein weiterer Fall von Rotlaufserum-Anaphylaxie beim Schwein.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 104, 256, 1962
244. FIEDLER, F.S.: Paralysis during Pasteur antirabic treatment.
J.Am.Med.Ass. 66, 1769, 1916
245. FINATOV, V.E., ARTEMICEV, M.A.: Aus den Erfahrungen der Prophylaxe der Newcastle-Krankheit.
Veterinarija (Moskva) 50, 64, 1973
246. FINDEISEN, G.: Gasbrandinfektion nach Injektion.
Berl.Munch.Tierärztl.Wschr. 112, 1943
247. FINDLAY, G.H., MARTIN, N.H.: Jaundice following Yellow-Fever-immunisation.
Lancet I, 678, 1943
248. FINGER, H.: Die sogenannte Impfwut.
Klin.Wschr. 39, 1112, 1961
249. FINGER, H.: Zur Problematik der antirabischen Schutzimpfung.
Mh.Tierheilk. 13, 191, 1961
250. FINGER, H.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Enzephalitisgefahr bei der Schutzimpfung gegen Tollwut nach Hempt.
Zschr.Imm.-Forsch. 121, 291, 1961
251. FINGER, H.: Möglichkeiten der Unterdrückung paralytischer Komplikationen nach antirabischer Schutzimpfung.
Arbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut, dem Georg-Speyer-Haus und dem Ferdinand-Blum-Institut, Frankfurt/Main 57, 63, 1962

252. FLACK, D.E., YOUNG, J.K., CLARK, F.R.: Postvaccinal reactions in cattle: Myth or reality?
Mod.Vet.Pract. 50, 43, 1969
253. FLÜCKIGER, G.: Neue Methoden zur Schutzimpfung gegen Schweinerotlauf in Sicht?
Schweiz.Arch.Tierheilk. 90, 36, 1948
254. FLÜCKIGER, G.: Neue Erkenntnisse in der Aetiologie und Bekämpfung des Rotlaufes der Schweine.
Tierärztl.Umschau 5, 76, 1950
255. FLÜCKIGER, G.: Schweinerotlauf und die verschiedenen Schutzimpfungsmethoden.
Tierärztl.Umschau 7, 84, 1952
256. FOLEY, R.J.: A practitioner's experience with rabies vaccines.
Vet.Med. (Kans) 50, 322, 1955
257. FONTAINE, M.P., FONTAINE, M., CHABAS, D., BRION, A.J.: Presence of a Newcastle disease-like agent in chick embryo cells.
Avian Dis. 9, 1, 1965
258. FORTNER, J., DINTER, Z.: Ist das Rotlaufbacterium der alleinige Erreger des Schweinerotlaufs?
Zschr.Infekt.krankh.Haustiere 60, 157, 1944
259. FORTNER, J.: Einiges über den Schweinerotlauf.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 60, 61, 1947
260. FORTNER, J.: Ansteckende Blutarmut der Einhufer in den Impfstoffwerken.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 61, 49, 1948
261. FORTNER, J.: Über konstitutionell und erblich bedingte Resistenz gegen den Schweinerotlauf.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 62, 37, 1949
262. FRANKE, K., RAVEN, G.-A.: Untersuchungen zur homologen Serumhepatitis.
Dtsch.Med.Wschr. 76, 254, 1951

263. FREI, W.: Über den Infektionsmodus der Anaeroben.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 77, 567, 1935
264. FREUDENBERG, H.: Zum Nachweis der Immunität bei
atypischer Geflügelpest.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 63, 233, 1950
265. FREUDIGER, U.: Allgemeinreaktionen im Anschluß an
die kombinierte Vaccination gegen Hundestau-
pe und Hepatitis contagiosa canis.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 104, 478, 1962
266. FRITZSCHE, K.: Ausblick auf die Verbreitung und Be-
kämpfung verschiedener Viruskrankheiten des
Geflügels.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 70, 236, 1957
267. FRITZSCHE, K.: Geflügelwirtschaft und Geflügelkrank-
heiten im Blickfeld des Tierarztes.
Zbl.Vet.Med. 7, 194, 1960
268. FRITZSCHE, K., GERRIETS, G.: Geflügelkrankheiten.-
Berlin, Hamburg: Paul Parey-Verlag 1962
269. FRITZSCHE, K.: The control of poultry disease in
different countries. A Symposium, 3. Western
Germany.
Brit.Vet.J. 119, 129, 1963
270. FRÖHNER, E., ZWICK, W., WIRTH, D. (Hrsg.): Kompendium
der speziellen Pathologie und Therapie für Tier-
ärzte.- Stuttgart: Ferd. Enke Verlag 1952
271. FUCHS, F.: Erfahrungen bei Herstellung und Prüfung der
Riemser Kristall-Violett-Vakzine gegen Schweine-
pest.
Arch.exp.Vet.Med. 9, 618, 1955
272. FUCHS, F.: Virusausscheidung bei vakzinierten Schweinen
nach ihrem Kontakt mit Schweinepestvirus.
Arch.exp.Vet.Med. 13, 457, 1959
273. FUCHS, F.: Zur Frage der Impfschäden nach Anwendung der
Kristall-Violett-Vakzine.
Mhefte Vet.Med.14, 129, 1959

274. FUCHS, F.: Weitere Untersuchungen über die Virus-
ausscheidung bei vakzinieren Schweinen
nach ihrem Kontakt mit Schweinepestvirus.
Arch.exp.Vet.Med. 14, 984, 1960
275. FUCHS, F.: Hat die Kristallviolett-Vakzine versagt?
Mhefte Vet.Med. 16, 878; 921, 1961
276. FUCHS, F.: Schweinepest.
In: Röhrer, H.: Handbuch der Virusinfektio-
nen bei Tieren, Bd III/1, T. 2.- Jena:
VEB Gustav Fischer Verlag 1968
277. FUENZALIDA, E., PALACIOS, R., BORGONO, J.M.: Anti-
rabies antibody response in man to vaccine
made from infected suckling-mouse brains.
Bull.Wold Hlth Org. 30, 431, 1964
278. FULLER, D.A.: Comments on complications following
vaccination against bovine respiratory di-
seases.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 904, 1968
279. GALE, C.: Bovine parainfluenza-3-immunization pro-
cedures.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 871, 1968
280. GATES, G.A., CESARIO, T.C., EBERT, J.W., KRIEL, R.L.,
WULFF, H.T., POLAND, J.D., GUTEKUNST, D.E.,
CHIN, T.D.Y.: Neutralizing antibody in expe-
rimentially induced respiratory infection in
calves.
Am.J.Vet.Res. 31, 217, 1970
281. GEDEK, B., MAYR, A.: Pilzerkrankungen als Komplika-
tion postvaccinaler Allergien bei der MKS-
Schutzimpfung des Rindes.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 83, 369, 1970
282. GEIGER, W.: Virusschweinepest nach Rotlaufimpfung.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 30, 642, 1922
283. GEIGER, W., POPPE, H.-H.: Weitere Untersuchungen und
Versuche mit Kristall-Violett-Vakzine (KVV) bei
Schweinepest.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 66, 6, 1953

284. GEIGER, W., OTTE, B.: Die Vakzination des Schweines gegen Maul- und Klauenseuche.
Mh.Tierheilk. 10, 35, 1958
285. GEIBLER, H., KRÜGER, R.: Die Immunisierung gegen Newcastle-Krankheit mit Lebendvakzine.
Sammelreferat.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 70, 52, 1963
286. GERBER, H.: Influenza des Pferdes.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 108, 167, 1966
287. GERBERMANN, H., DANNER, K., MAYR, A.: Perorale Immunisierung gegen Pocken. 4. Mitt.: Beziehungen zwischen Attenuierungsgrad des Impfvirus, Virulenz für das Eintagsküken und Eignung für die Trinkwasserimpfung.
Zbl.Vet.Med., B, 20, 685, 1973
288. GERRIETS, E., BOBSIEN, R.: Therapeutische Versuche bei der Pockendiphtherie und dem ansteckenden Schnupfen der Hühner.
Mhefte Vet.Med. 11, 11, 1956
289. GERRIETS, E.: Aktive Immunisierung gegen Pocken-Diphtheroid des Huhnes mit Taubenpocken- oder Hühnerpocken-Vaccinen?
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 64, 480, 1957
290. GERRIETS, E.: Aktive Immunisierung gegen Pocken-Diphtheroid des Huhnes mit Taubenpocken- oder Hühnerpockenvaccinen.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 65, 244, 1958
291. GIBBS, F.A., GIBBS, E.L., CARPENTER, R.C., SPIESS, H.W.: Comparison of rabies vaccines grown on duck embryo and on nervous tissue. An electroencephalographic study.
New Engl.J.Med. 265, 1002, 1961
292. GILDEMEISTER, H.: Die Tollwutschutzimpfung.
In: Herrlich, A.: Handbuch der Schutzimpfungen.-
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1965

293. GILLESPIE, J.H., McENTEE, K., KENDRICK, J.W.,
WAGNER, W.C.: Comparison of infectious
pustular vulvovaginitis virus with in-
fectious bovine rhinotracheitis virus.
Cornell Vet. 49, 288, 1959
294. GISPEN, R., SCHMITTMANN, G.J.P., SAATHOF, B.:
Rabies vaccine derived from suckling rabbit
brain.
Arch.ges.Virusforsch. 15, 366, 1965
295. GOERTTLER, V.: Impfrotlauf in Thüringen im Jahre 1949.
Mhefte Vet.Med. 7, 81, 1952
296. GOERTTLER, V., RICHTER, W.: Untersuchungen über die
Todesverluste bei Impfrotlauf in Thüringen
in den Jahren 1948 bis 1951.
Mhefte Vet.Med. 9, 25, 1954
297. GOERTTLER, V., HUBRIG, Th.: Untersuchungen zur Rot-
laufpathogenese beim Schwein.
Zbl.Vet.Med., B, 7, 364, 1960
298. GOLDHAFT, T.M.: A new method of application of pigeon
pox vaccine.
J.Am.Vet.Med.Ass. 128, 596, 1956
299. GOMEZ, C., BLACK, J., KOPROWSKI, H.: Rabies in cattle.
III. Comparative studies on vaccination of
cattle in Columbia with Flury virus and
chloroform-inactivated vaccine.
J.Am.Vet.Med.Ass. 127, 360, 1955
300. GOODWIN, R.F.W.: The clinical diagnosis of hemolytic
disease in the newborn pigs.
Vet.Rec. 69, 505, 1957
301. GOODWIN, R.F.W.: Some disease suckling pigs.
Vet.Rec. 69, 1290, 1957
302. GOUGH, R.E., ALEXANDER, D.J.: The speed of re-
sistance to challenge induced in chickens
vaccinated by different routes with a B₁
strain of live NDV.
Vet.Rec. 92, 563, 1973

303. GRABIGER, A.: Die Serumhepatitis unter besonderer Berücksichtigung der erhöhten Infektionsgefahr für den Chirurgen.
Inaugural-Dissertation, München 1960
304. GRAUSHUBER, W.: Impfschäden nach Wutschutzimpfungen bei Hunden mit einem virulenten Karbol-Glyzerin-Impfstoff.
Mh.Tierheilk. 4, 337, 1952
305. GREENBERG, M., CHILDRESS, J.: Vaccination against rabies with duck-embryo and Semple vaccines.
J.Am.Med.Ass. 173, 333, 1960
306. GREENFIELD, J.G.: The pathology of measles encephalomyelitis.
Brain 52, 171, 1929
307. GREUEL, E.: Untersuchungen zur ansteckenden Gehirn-Rückenmark-Entzündung mit Hilfe eines Brutei-tests.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 70, 165, 1963
308. GROSS, W.B.: Escherichia coli as a complicating factor of Newcastle Disease vaccination.
Avian Dis. 5, 132, 1961
309. GRÜNDER, H.-D., REULEAUX, I.-R., LIESS, B.: Feststellung der virusbedingten Rhinotracheitis infectiosa des Rindes. 1. Herkunft und Isolierung des Virus.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 67, 514, 1960
310. GÜNTHER, O., SCHNEIDER, W.: Persönliche Mitteilung 1975
311. GYLSTORFF, I., KRAUSS, H.: Die Bekämpfung der aviären Encephalomyelitis.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 71, 173, 1964
312. GYLSTORFF, I., KRAUSS, H.: Die Immunisierung gegen die aviäre Encephalomyelitis mittels künstlicher Durchseuchung (Bericht über einen Großversuch).
Zbl.Vet.Med., B, 11, 161, 1964

313. HAAGEN, E., HAAGEN-CRODEL, B.: Über das Vorkommen sogenannter cytopathogener Effekte in "normalen" Zellkulturen.
Zschr.Hyg. 144, 181, 1957
314. HALLAUER, C., SEIDENBERG, S.: Beitrag zur Epidemiologie der Hühnerpest.
Zschr.Hyg. 120, 110, 1938
315. HALLAUER, C.: Züchtung und Abwandlung des atypischen Geflügelpestvirus in Explanaten menschlicher Provenienz.
Arch.ges.Virusforsch. 8, 397, 1958
316. HALLAUER, C., KRONAUER, G.: Immunisierungsversuche mit experimentell induzierten Varianten des klassischen und atypischen Geflügelpestvirus.
Arch.ges.Virusforsch. 10, 46, 1960
317. HAMPARIAN, V.V., KETLER, A., HILLEMANN, M.R.: Recovery of new viruses (coryzavirus) from cases of common cold in human adults.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 108, 444, 1961
318. HANSEN, K. (Hrsg.): Allergie. 3. Aufl.- Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1957
319. HANSON, L.E., WHITE, F.H., ALBERTS, J.O.: Interference between Newcastle disease and infectious bronchitis viruses.
Am.J.Vet.Res. 17, 294, 1956
320. HANSON, L.E.: An intracerebral inoculation test for determining the safety of Newcastle disease vaccines.
Am.J.Vet.Res. 17, 16, 1956
321. HANSON, L.E., ALBERTS, J.O.: Factors affecting interference with Newcastle disease infection.
Am.J.Vet.Res. 20, 352, 1959
322. HARTWIGK, H.: Zur Problematik der Bekämpfung der Hühnerpocken.
Tierärztl.Umschau 6, 167, 1958

323. HARTWIGK, H., TÄUBRICH, F.: Geflügelpocken-Impfstoffe.
Mh.Tierheilk. 11, 61, 1959
324. HARTWIGK, H., KRASSELT, M.: Beziehungen zwischen Impfreaktion und Immunität bei Hühnerpocken.
Mh.Tierheilk. 11, 227, 1959
325. HARTWIGK, H., BENIGLSDORFF, H.-J.: Auswertversuche an Taubenpocken-Virus-Impfstoffen.
Tierärztl. Umschau 15, 122, 1960
326. HARTWIGK, H., BENIGLSDORFF, H.-J.: Die Bedeutung von Impftechnik und Virusgehalt für den immunogenen Effekt bei Hühnerpockenimpfstoffen aus Taubenpockenvirus.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 68, 237, 1961
327. HARTWIGK, H., LANGE, W.: Vakzinierungsversuche bei Kanarienvögeln gegen Pocken.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 71, 180, 1964
328. HÄSSIG, A., RÜTTE, B. von, VETTIGER, K.: Zur Frage der Hepatitisübertragung durch Blut- und Plasmatransfusionen.
Schweiz.med.Wschr. 83, 487, 1953
329. HASSELMANN, C.N.: Krankheitsübertragung durch Bluttransfusionen: Salvarsan-Ikterus und Virushepatitis.
Med.Klinik, 174, 1949
330. HAUPT, H., GEIBLER, H.: Zur Impfung junger Küken gegen atypische Geflügelpest.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 59, 375, 1952
331. HAUSER, H.: Über Immunisierungsversuche gegen Schweinepest mit Hog-Cholera-Modified-Life-Virus Fort Dodge = MLV.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 98, 375, 1956
332. HAUSMANN, W.O.: Zur Frage der neuen Aluminiumhydroxyd-Adsorbatvakzinen gegen Schweinerotlauf.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 57, 260, 1949

333. HAUSMANN, W.O., FLATKEN, A.: Schutzimpfung gegen Schweinerotlauf mit Lebendkultur ohne Serumbeigabe.
Mh.Tierheilk. 2, 24, 1950
334. HAUSMANN, W.O.: Weitere Entwicklungsarbeiten auf dem Gebiete der Rotlauf-Impfstoffe.
Zbl.Bakt., I. Abt., Orig., 157, 83, 1951
335. HAUSMANN, W.O.: Trockenimpfstoffe unter besonderer Berücksichtigung von Rotlauf- und Bangimpfstoffen.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 66, 40, 1953
336. HECKE, F.: Auswertung und praktische Bedeutung von Schutzimpfungen gegen ansteckende Schweinelähmung.
Wien.Tierärztl.Mschr. 38, 147, 1951
337. HECKE, F.: Erfahrungen mit der Wutschutzimpfung der Hunde in Österreich.
Arch.exp.Vet.Med. 6, Beiheft, 119, 1952
338. HECKE, F.: Erfahrungen mit Schutzimpfungen gegen die ansteckende Schweinelähmung.
Wien.Tierärztl.Mschr. 40, 458, 1953
339. HECKE, F.: Postvaccinale Lähmungen nach Wutschutzimpfungen bei Hunden und ihre allergische Pathogenese.
Wien.Tierärztl.Mschr. 40, 266, 1953
340. HECKE, F.: Untersuchungen über den Wert von Schutzimpfungen für die Bekämpfung und Tilgung der ansteckenden Schweinelähmung auf Grund einer Analyse des Seuchengeschehens mit statistischen Methoden.
Wien.Tierärztl.Mschr. 42, 606, 1955
341. HECKE, F.: Erfahrungen mit Schweinepestsimultanimpfungen.
Wien.Tierärztl.Mschr. 43, 780, 1956
342. HECKE, F.: Ermittlung stumm mit dem Virus der ansteckenden Schweinelähmung (Teschener Krankheit) infizierter Tiere in Seuchengemeinden mittels der Serumneutralisation.
Mh.Tierheilk. 11, 33, 1959

343. HECKE, F., UHLMANN, W., LORENZ, R.: Bericht über die Ergebnisse des Großversuches 1957-1958 zur Wirksamkeitsprüfung der Maul- und Klauen-seuche-Konzentratvakzine nach Pyl und der Originalvakzine nach Waldmann und Köbe. 3. Teil. Mh.Tierheilk. 11, 327, 1959
344. HECKE, F.: Die Ausscheidung von Teschenvirus mit dem Kot nach oraler Aufnahme bei immunen und durch Virusfütterung vorbehandelten Schweinen. Festschr. der Wien.Tierärztl.Mschr. 51, 171, 1964
345. HECKE, F.: Die Beziehungen zwischen verabreichter Virusmenge, enteraler Virusvermehrung und Antikörperbildung nach oraler Verabreichung von Teschen-Virus. Zschr.Hyg. 150, 61, 1964
346. HECKE, F.: Das Verhalten hoher Kulturpassagen des Teschenvirus Konratice im Tierkörper nach oraler Verabreichung. I.: Die Virusvermehrung im Verdauungstrakt. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 192, 158, 1964
347. HECKE, F.: Das Verhalten hoher Kulturpassagen des Teschenvirus Konratice im Tierkörper nach oraler Verabreichung. II.: Die parenteral verlaufende Infektion. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 192, 169, 1964
348. HEELSBERGEN, T. van: Die Impfung gegen Diphtherie und Geflügelpocken mit "Antidiphtherin". Dtsch.Tierärztl.Wschr. 32, 531, 1925
349. HEELSBERGEN, T. van (Hrsg.): Handbuch der Geflügelkrankheiten und der Geflügelzucht.- Stuttgart: Ferd. Enke Verlag 1929
350. HEEPE, F.: Zum Thema Hepatitis und Bluttransfusion. Dtsch.Med.Wschr. 80, 1126, 1955
351. HEIDRICH, H.J., HOLTHOFF, H.-J.: Beobachtungen über die Beeinflussung des Phosphatase-Blau-Testes (Lactognost) in der Milch bei Kühen durch die Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Milchwiss. 13, 450, 1958

352. HEINIG, A., SCHMIDT, U.: Untersuchungen über das Hertfordshire-Virus.
Arch.exp.Vet.Med. 8, 517, 1954
353. HELM, R.: Schutzimpfungen bei Schweinerotlauf.
Berl.Tierärztl.Wschr. 42, 917, 1926
354. HEMPT, A.: Über eine karbolisierte antirabische Aether-Vaccine und ihren Schutzwert bei Mensch und Tier.
Behringwerk-Mitteilungen 9, 150, 1938
355. HEMPT, A.: Zwanzigjährige Ergebnisse des abgekürzten Wutschutzimpfverfahrens beim Menschen.
Arch.ges.Virusforsch. 3, 111, 1943
356. HENLE, G., DEINHARDT, F.: Propagation and primary isolation of mumps virus in tissue culture.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 89, 556, 1955
357. HENNESSEN, W.: Immunisierungsmethoden.
In: Herrlich, A.: Handbuch der Schutzimpfungen.-
Berlin: Springer-Verlag 1965
358. HENSEL, L., DONATH, Ch.: Erstmalige Isolierung des Pferdeabortvirus aus abortierten Feten in Westdeutschland.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 71, 421, 1964
359. HERRLICH, A.: Probleme der Pocken und Pockenschutzimpfung.
Münch.Med.Wschr. 96, 529, 1954
360. HERRLICH, A., EHRENGUT, W., WEBER, J.: Untersuchungen über Disposition und Prognose der Encephalitis postvaccinalis.
Münch.Med.Wschr. 98, 156, 1956
361. HERRLICH, A.: Handbuch der Schutzimpfungen.- Berlin: Springer-Verlag 1965
362. HEUBNER, W.: Zur Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten.
Zschr.Exp.Med. 10, 269, 1920

363. HILBRICH, P.: Der Einfluß des Geflügeldiphtheroid-Trockenimpfstoffes der Behringwerke auf die Legetätigkeit.
Vet.Nachrichten "Bayer" 4, 173, 1954
364. HILBRICH, P., REUSS, U.: Immunitätsdauer nach konsekutiver Schutzimpfung gegen die atypische Geflügelpest mit Hitchner B₁-Vakzine und Adsorbatvakzine nach Traub.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 76, 50, 1963
365. HINTERMANN, J.: Observations sur la vaccination avec le virus-vaccin adapté au lapin contre la peste porcine dans la pratique.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 99, 261, 1957
366. HINTERMANN, J.: Zur Prophylaxe der Tollwut.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 108, 591, 1966
367. HIPPMANN, O.V.: Über die Bedeutung der Kristallviolett-Vakzine (KVV) bei der Bekämpfung der Schweinepest.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 59, 168, 1952
368. HITCHNER, S.B., JOHNSON, E.P.: A virus of low virulence for immunizing fowls against Newcastle disease (Avianpneumoencephalitis).
Vet.Med. (Kans) 43, 525, 1948
369. HOCHSTEIN-MINTZEL, V.: Die Leukozytenzahlen des Schweines nach Immunisierung und experimenteller Infektion mit Schweinepest.
Mh.Tierheilk. 13, 312, 1961
370. HOCHSTEIN-MINTZEL, V.: Die Wirkung einer neonatalen Immunisierung von Ferkeln mit Schweinepest-Kristallviolett vaccine.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 75, 432, 1962
371. HOCHSTEIN-MINTZEL, V., HUBER, H., STICKL, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die orale Immunisierung. 1. Mitt.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 212, 41, 1969/70

372. HOEKENGA, M.T., SCHWARZ, A.J.F., CARRIZO-PALMA, H.,
BOYER, P.A.: Experimental vaccination
against measles. II. Tests of live measles
and live distemper vaccine in human volun-
teers during a measles epidemic in Panama.
J.Amer.Med.Ass. 173, 868, 1960
373. HÖPKEN, W., LIESS, B.: Isolierungen von Viren bei
Rindern und Kälbern.
Bundesgesundheitsbl. 4, 343, 1961
374. HÖRSTEBROCK, R.: Neuere Erkenntnisse über Hepatitis
Infectiosa (epidemica) und verwandte Ik-
terusformen.
Klin.Wschr. 24/25, 905, 1946/47
375. HOFF, F.: Fieber-Unspezifische Abwehrvorgänge -
Unspezifische Therapie.- Stuttgart: Georg
Thieme Verlag 1957
376. HOFSTAD, M.S.: A quantitative study of Newcastle di-
sease virus in tissues of infected chickens.
Am.J.Vet.Res. 12, 334, 1951
377. HOFSTAD, M.S.: Immunization of chickens against infec-
tious bronchitis using an embryo-passaged
attenuated strain of virus.
Vet.Med. (Kans) 51, 464, 1956
378. HOMM, G.: Über mangelhafte Immunität bei den diesjäh-
rigen Rotlaufschutzzimpfungen.
Tierärztl.Rdsch. 30, 636, 1924
379. HORE, D.E., STEVENSON, R.G., GILMOUR, N.J.L., VANTSIS,
J.T., THOMPSON, D.A.: Isolation of parainfluen-
za virus from the lungs and nasal passages of
sheep showing respiratory disease.
J.comp.Path. 78, 259, 1968
380. HOTTA, S., EVANS, Ch.A.: Cultivation of mouse-adapted
dengue virus (type 1) in rhesus monkey tissue
culture.
J.Inf.Dis. 98, 88, 1956
381. HOYLE, L.: The Influenza Viruses.
In: Virology Monograph.- Wien, New York:
Springer-Verlag 1968

382. HSIUNG, G.D., ISACSON, P., McCOLLUM, R.W.: Studies of a myxovirus isolated from human blood. *J.Immunol.* 88, 284, 1962
383. HUBER, H.-Ch.: Prophylaxe und Therapie von Krankheiten durch passive Immunisierung. *Münch.Med.Wschr.* 115, 1481, 1973
384. HUBRIG, O.V.: Gehäuftes Auftreten blindgeborener Ferkel in Thüringen. *Mhefte Vet.Med.* 9, 132, 1954
385. HULL, R.N., MINNER, J.R., SMITH, J.W.: New viral agents recovered from tissue cultures of monkey kidney cells. I. Origin and properties of cytopathogenic agents SV₁, SV₂, SV₄, SV₅, SV₆, SV₁₁, SV₁₂ and SV₁₅. *Amer.J.Hyg.* 63, 204, 1956
386. HULL, R.N., MINNER, J.R.: New viral agents recovered from tissue cultures of monkey kidney cells. II. Problems of isolation and identification. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 67, 413, 1957
387. HULL, R.N., JOHNSON, I.S., CULBERTSON, C.G., REIMER, C.B., WRIGHT, H.F.: Oncogenicity of the simian adenoviruses. *Science* 150, 1044, 1965
388. HULL, R.N.: Simian viruses.
In: *Virology Monographs*, Vol. 2.- Berlin: Springer-Verlag 1968
389. HUPBAUER, H.: Zur Frage der Immunitätsdurchbrüche nach Simultanimpfungen bei Schweinepest. *Arch.Tierheilk.* 71, 383, 1937
390. HUPKA, E.: Über Gasödemerkrankungen nach subkutanen Injektionen von Arzneimitteln. *Dtsch.Tierärztl.Wschr.* 45, 9, 1937
391. HUTYRA, H., MAREK, J., MANNINGER, R.: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, Teil 1.- Jena: VEB Fischer-Verlag 1954

392. INGALLS, W.L., MAHONEY, A.: Isolation of the virus of Newcastle disease from human beings.
Am.J.publ.Hlth 39, 737, 1949
393. IYER, S.G., DOBSON, N.: A successful method of immunization against Newcastle disease of fowls.
Vet.Rec. 52, 889, 1940
394. JACOBI, J., MERTENS, E.: Hepatitisfragen.
Dtsch.Med.Wschr. 75, 1323, 1950
395. JACOTOT, H.: La lutte contre la rage dans les espèces animales. Données actuelles du problème et solutions recommandées.
Bull.Off.int.Epiz. 60, 229, 1963
396. JANNSEN, E.G.: Tollwutschutzimpfungen mit tödlichem Ausgang.
Mschr.Kinderheilk. 118, 379, 1970
397. JANSEN, J.: Rabies, Lyssa, Hydrophobia.
Tijdschr.Diergeneesk. 87, 1473, 1962
398. JENSEN, M.H.: Hypersensitivity in guinea pigs induced by Foot- and Mouth disease vaccine components.
Nord.Vet.Med. 21, 648, 1969
399. JERVIS, G.A., BURKHART, R.L., KOPROWSKI, H.: Demyelinating encephalomyelitis in the dog associated with antirabies vaccination.
Am.J.Hyg. 50, 14, 1949
400. JERVIS, G.A.: Experimental allergic encephalitis in animals, and its bearing upon the etiology of neuroparalytic accidents following antirabies treatment in man.
Bull.Wld Hlth Org. 10, 837, 1954
401. JOHNSON, E.P., GROSS, W.B.: Vaccination against pneumo-encephalitis (Newcastle disease) by atomization or nebulization with the B₁ virus.
Vet.Med. 46, 55, 1951

402. JOHNSON, E.P., HANSON, R.P., ROSENWALD, A.S., ROEKEL, H. van: The responsibility of state and federal agencies in the improvement of poultry vaccines.
J.Am.Vet.Med.Ass. 125, 441, 1954
403. JOHNSON, H.N.: Experimental studies on the duration of immunity in dogs vaccinated against rabies.
Bull.Wld Hlth Org. 10, 725, 1953
404. JOHNSTON, R.V., NEWBERNE, J.W., YORK, C.J., BURCK, G.R., BRUECKNER, A.H.: Studies with Flury rabies vaccine in pups.
J.Amer.Vet.Med.Ass. 130, 61, 1957
405. JUBB, K.V.F., KENNEDY, P.C.: Pathology of domestic animals. Academic Press, N.Y. 1, 440, 1963
406. JUNGBLUT, C.W.: Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Infektion und Immunität.
Erg.Hyg. 11, 1930
407. JUNGHER, E.: Report of the committee on modes of spread of Newcastle disease.
J.Am.Vet.Med.Ass. 112, 124, 1948
408. KAADEN, O., EISSNER, G., BÖHM, H.O.: Untersuchungen über Maul- und Klauenseuche (MKS)-Virusdauer-ausscheider bei vakzierten und experimentell infizierten Rindern.
Zbl.Vet.Med., B, 17, 485, 1970
409. KAADEN, O.R., MUSSGAY, M., BAUER, K.: Delayed hypersensitivity in cattle after vaccination against Foot- and Mouth disease: isolation of a sensitizing lipoprotein from BHK 21 cells.
Zschr.Imm.-Forsch. 141, 441, 1971
410. KABAT, E.A., WOLF, A., BEZER, A.E.: The rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys by injection of heterologous and homologous brain tissue with adjuvants.
J.exp.Med. 85, 117, 1947

411. KABAT, E.A., WOLF, A., BEZER, A.E.: Studies on acute disseminated encephalomyelitis produced experimentally in rhesus monkeys.
J.exp.Med. 88, 417, 1948
412. KABELIK, V., KRPATA, V., KLAUZER, L., BENINGHAUS, T., FLESAR, J., FEJES, J., JECMINEK, A.: Antikörpernachweis gegen infektiöse bovine Rhinotracheitis (IBR) und infektiöse Pustel vulvovaginitis (IPV).
Vet.Med., Praha, 17, 69, 1972
413. KABISCH, G.: Ergebnisse und Probleme der Tollwutschutzimpfung.
Med.Welt, 1865, 1964
414. KADAR, T., KÖVES, J., MANNINGER, R., ÖSZ, G.: Experimentelle Untersuchungen über die Brauchbarkeit des lapinisierten Schweinepestvirus zu Schutzimpfungszwecken.
Mag.Allatörv.Lapja 12, 201, 1957
415. KAEBERLE, M.L.: Newer tools for the prevention of rabies in domestic animals.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 70, 467, 1958
416. KÄSTLI, P., BAUMGARTNER, H., GERBER, H., SETTLER, H., BRUDERER, G.: Einfluß der Schutzimpfung gegen MKS auf Menge und Qualität der Milch.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 108, 709, 1966
417. KAFFKA, A., WALTHER, J.: Bakteriell bedingte Injektionszwischenfälle.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 175, 632, 1959
418. KALETA, E.F., SIEGMANN, O.: Titration des Putenherpesvirus in Vaccinen zum Schutze gegen die Mareksche Geflügellähme.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 79, 413, 1972
419. KALICH, J., KOVACS, F., MAIER, E.: Beziehungen zwischen Umweltfaktoren, Kolostralmilchaufnahme und Ferkelsterblichkeit.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 80, 250, 1967

420. KALMAR, E., TADMOR, A.: Immunization of cattle against rabies with the Kelev strain vaccine. Res.vet.Sci. 9, 424, 1968
421. KALTER, S.S., HEBERLING, R.L.: Viral flora of tissue sources-simian and human. Nat.Cancer Inst.Monogr.Ser. 29, 149, 1968
422. KAMPHANS, S.: Über immunbiologische Bekämpfungsmöglichkeiten gegen die Schweinepest. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 72, 145, 1965
423. KAPLAN, M.: Les progrès récents dans la lutte contre la rage chez les animaux. Bull.Off.int.Epiz. 46, 441, 1956
424. KARSTEN, L., LÜTTSCHWAGER, M.: Über Immunisierungsversuche gegen die Pocken und Diphtherie der Hühner. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 42, 713, 1928
425. KASANSKI, J.J., KARNEJEWA, W.J., DERJABINA, S.J.: Gammaglobuline in Prophylaxe und Therapie der Maul- und Klauenseuche und der Augeszkischen Krankheit bei Tieren. Ref.Landw.Zbl.Abt. IV, Vet.Med. 6, 686, 1961
426. KAUKER, E.: Beitrag zur Frage der Tollwutheilung beim Rind. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 68, 258, 1961
427. KEEBLE, S.A., CHRISTOFINIS, G.T., WOOD, W.: Natural virus B infection in rhesus monkeys. J.Path.Bact. 76, 189, 1958
428. KELLEY, D.C., ANTHONY, H.D., TWIEHAUS, M.J.: Hog cholera immunization interference. Vet.Med. (Kans) 57, 1058, 1962
429. KENDRICK, J.W., STRAUSS, O.E.: Infectious bovine rhinotracheitis: Infectious pustular vulvovaginitis virus infection of pregnant cows. Am.J.Vet.Res. 24, 510, 1963

430. KENNEDY, P.C., RICHARDS, W.P.C.: The pathology of abortion caused by the virus of Infectious Bovine Rhinotracheitis.
Path.vet. 1, 7, 1964
431. KIJANENKO, V.F.: Gleichzeitige prophylaktische Impfungen der Schweine gegen Pest und Pasteurellose.
Veterinarija (Moskva) 45, 74, 1968
432. KILCHSPERGER, G.: Méthodes de vaccination contre la peste porcine a virus. Experiences résultant des circonstances telles qu'elles se présentent en Suisse.
Bull.Off.int.Epizoot. 57, 1531, 1962
433. KILHAM, L.: Transmission and multiplication of Newcastle disease virus (NDV) in brains of suckling mice.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 74, 220, 1950
434. KIRKPATRICK, R.J.: Comments on combination vaccines for bovine respiratory diseases.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 896, 1968
435. KOBER, U.: Die Schutzwirkung der Riemser Adsorbatvakzine gegen die Hundestaupe unter den Bedingungen der Praxis.
Arch.exp.Vet.Med. 8, 486, 1952
436. KISSLING, R.E.: Growth of rabies virus in non-nervous tissue culture.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 98, 223, 1958
437. KISSLING, R.E., REESE, D.R.: Anti-rabies vaccine of tissue culture origin.
J.Immunol. 91, 362, 1963
438. KOBUSIEWCZ, T.: L'immunisation contre le rouget du porc avec le vaccin unique selon Staub.
Bull.Off.inter.Epizoot. 38, 150, 1952
439. KLOTZ, J.: Über den Wert der Riemser Kristall-Violett-Vakzine bei der Bekämpfung und Tilgung der Schweinepest.
Mhefte Vet.Med. 13, 165, 1958

440. KOCH, J.: Die Tätigkeit und die Bedeutung der Kapillarendothelien bei der hämatogenen Allgemeininfektion.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 89, 243, 1923
441. KOCH, I.: Antikörperbildung nach Impfung mit Hempt-Vakzine.
Zbl.Bakt., I.Abt., Suppl. 3, 93, 1969
442. KODRNJA, E.: Forschungen über die Schweinelähmung.
Vet.Arhib 20, 339, 1950
443. KODRNJA, E.: L'apparition et la lutte contre la maladie de Teschen en Slovenie.
Bull.Off.int.Epiz. 38, 117, 1952
444. KODRNJA, E., KOVACEVIC, V., MEKNIC, S.: Beitrag zur Frage der Schweinepestimpfung trächtiger Sauen mit dem lapinisierten Stamm "K".
Vet.Arhib 40, 98, 1970
445. KÖHLER, H.: Zur aviären Encephalomyelitis.
Wien.Tierärztl.Mschr. 51, 320, 1964
446. KÖHLER, H.: Forensische Probleme in Zusammenhang mit der Vakzinierung gegen Aviäre Encephalomyelitis.
Wien.Tierärztl.Mschr. 57, 74, 1970
447. KOENIGSFELD, E.G.H.: Neuroparalytic accident following anti-rabic vaccination.
J.Roy.Army Med.Corps 85, 254, 1945
448. KOHN, A.: Quantitative aspects of Newcastle disease virus infection - Effect of route of infection on the susceptibility of chicks.
Am.J.Vet.Res. 16, 450, 1955
449. KOHN, A.: Gallus adeno-like virus in chickens. Studies on infection, excretion and immunity.
Am.J.Vet.Res. 23, 562, 1962
450. KOLLER, A.: Injektion und Infektion.
Inaugural-Dissertation, Zürich 1947

451. KOLLMANNSSBERGER, A.: Neurologische Komplikationen nach Tollwutschutzimpfung.
Münch.Med.Wschr. 108, 259, 1966
452. KOMAROV, A., GOLDSMITH, L., KAHANA, J.: Kombinations-Immunisierung gegen Newcastle-Disease und Geflügelpocken.
Vet.Bull. 20, 144, 1950
453. KOPROWSKI, H., JAMES, T.R., COX, H.R.: Propagation of hog cholera virus in rabbits.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 63, 178, 1946
454. KOPROWSKI, H., COX, H.R.: Studies on chick embryo adapted rabies virus. I. Culture characteristics and pathogenicity.
J.Immunol. 60, 533, 1948
455. KOPROWSKI, H., BLACK, J.: Studies on chick-embryo adapted rabies virus. II. Pathogenicity for dogs and use of egg - adapted strains for vaccination purposes.
J.Immunol. 64, 185, 1950
456. KOPROWSKI, H., BLACK, J.: Studies on chick-embryo adapted rabies virus. III. Duration of immunity in vaccinated dogs.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 80, 410, 1952
457. KOPROWSKI, H., BLACK, J.: Studies on chick-embryo adapted rabies virus. IV. Immunization of guinea-pigs and description of potency control test.
J.Immunol. 72, 79, 1954
458. KOPROWSKI, H., BLACK, J., JOHNSON, W.P.: Rabies in cattle. IV. Vaccination of cattle with high egg passage, chicken embryo-adapted rabies virus.
J.Am.Vet.Med.Ass. 127, 363, 1955
459. KOPROWSKI, H., BLACK, J., NELSEN, D.J.: Studies on chick-embryo-adapted-rabies virus. VI. Further changes in pathogenic properties following prolonged cultivation in the developing chick embryo.
J.Immunol. 72, 94, 1954

460. KOPROWSKI, H., PONTEN, J.A., JENSEN, F., RAVDIN, R.G., MOORHEAD, P., SAKSELA, E.: Transformation of cultures of human tissue infected with Simian virus SV₄₀. J.Cell.comp.Physiol. 59, 281, 1962
461. KORN, G., SCHULTE, F.: Untersuchungen über eine atypische Schweinepestinfektion in einem Zuchtbestand, hervorgerufen durch einen lapinisierten Stamm des Schweinepestvirus. Mh.Tierheilk. 14, 127, 1962
462. KORN, G.: Über Eigenart und Verbreitung lapinisierter Schweinepestvirusstämme im Seuchengeschehen in der Bundesrepublik. Kongreßberichte, 17. Welt-Tierärzte-Kongr. (Hann.) 1, 653, 1963
463. KORN, G.: Die Verbreitung der Schweinepest unter Mitwirkung schwachvirulenter Virusstämme. Mh.Tierheilk. 15, 97, 1963
464. KORN, G.: Fragen der Epizootologie und Virulenzschwankungen beim Schweinepestvirus. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 71, 418, 1964
465. KORN, G., HECKE, F.: Nachweis eines sehr schwachvirulenten nicht immunisierenden Schweinepestvirus nach Virulenzsteigerung im Verlauf von Tierpassagen. Zbl.Vet.Med., B, 11, 40, 1964
466. KORN, G.: Zur intrauterinen Übertragung von Schweinepestvirus von immunen Muttersauen auf ihre Ferkel. Zbl.Vet.Med., B, 13, 473, 1966
467. KORN, G., MATTHAEUS, W.: Serumproteinveränderungen nach Infektion (Vaccination) mit dem lapinisierten Schweinepestvirusstamm Suiferin/Behring. Zbl.Vet.Med., B, 14, 537, 1967
468. KOVÁCS, F.: Physiologische Erfahrungen an Schweinen in wärmeregulierten Ställen. Mhefte Vet.Med. 22, 823, 1967

469. KOVALENKO, J.R.: La vaccination contre la peste poicine en U.R.S.S.
Bull.Off.int.Epiz. 46, 147, 1956
470. KOVALENKO, J.R.: Die Wirkung der Immunseren auf die Immunitätsbildung bei nachfolgender Impfung gegen Schweinepest.
Veterinarija (Moskva) 36, 21, 1959
471. KRAUSE, W.W.: Kritische experimentelle Studien über die Prüfung von Tollwutimpfstoffen, die Pathogenese der Lyssa und das Geschehen in der Inkubationsperiode. I. Mitt.: Die Prüfung der Tollwutimpfstoffe.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 167, 458, 1957
472. KRAUSE, W.W.: Kritische experimentelle Studien über die Prüfung von Tollwutimpfstoffen, die Pathogenese der Lyssa und das Geschehen in der Inkubationsperiode. II. Mitt.: Die Pathogenese der Tollwut und die praktische Wertung der Wutschutzbehandlung.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 167, 481, 1957
473. KRAUSS, H.: Moderne Impfmethode beim Geflügel - ein Erfahrungsbericht aus Amerika.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 70, 104, 1963
474. KRAUSS, H.: Die Aviäre Encephalomyelitis und ihre Bekämpfung.
Mitteilungen für Tierärzte (Bakt.Instit. Dr. Rentschler & Co.), Folge 119/120, 1965
475. KRAUSS, H.: Isolierung eines velogenen Newcastle-Virus aus einem erkrankten, mit Hitchner B₁-Vaccine immunisierten Bestand.
Tierärztl.Umschau 20, 332, 1965
476. KRETZSCHMAR, Ch.: Betrachtungen zur derzeitigen Schweinepestbekämpfung.
Mhefte Vet.Med. 16, 208, 1961
477. KRETZSCHMAR, Ch.: Über Schädigungen, welche im Anschluß an die Vakzinierung von Schweinen mit Kristallviolettvakzine (KVV) auftreten, und deren weitere Folgen.
Mhefte Vet.Med. 16, 344, 1961

478. KRÜGER, H.: Die Bekämpfung der Schweinepest im Hinblick auf die Steigerung der tierischen Produktion.
Mhefte Vet.Med. 10, 601, 1955
479. KRÜGER, H.: Impfschäden nach Anwendung der Kristallviolett-Vakzine zur Bekämpfung der Schweinepest.
Mhefte Vet.Med. 13, 356, 1958
480. KUBIN, G.: Interferenz zwischen dem Virus des Bläschenausschlages des Rindes und dem Virus der Maul- und Klauenseuche.
Wien.Tierärztl.Mschr. 48, 265, 1961
481. KUBIN, G.: Observation sur l'apparition d'anticorps possédant une activité neutralisante à l'égard du virus de l'encéphalomyélite enzootique porcine après la vaccination avec des vaccins adsorbés inactivés.
Bull.Off.int.Epiz. 57, 1565, 1962
482. KUBIN, G.: Virusneutralisierende Antikörper gegen die ansteckende Schweinelähmung nach der Impfung mit inaktivierten Adsorbatimpfstoffen.
Wien.Tierärztl.Mschr. 50, 170, 1963
483. KUBIN, G.: Modifizierung eines Schweinepeststammes durch Virusdauerpassagen in Ferkelhodenzellen.
Zbl.Vet.Med., B, 11, 51, 1964
484. KUBIN, G.: Prüfung der Stabilität eines in Hodenzellkulturen modifizierten Schweinepestvirusstammes.
Zbl.Vet.Med., B, 12, 512, 1965
485. KUBIN, G., KÖLBL, O.: Immunisierung von Pferden gegen die Rhinopneumonitis (Stutenabort) mit einem an Ferkelhodenzellen adaptierten Lebendvirus.
Wien.tierärztl.Mschr. 56, 275, 1969
486. KUCERA, C.J.: The case for an adjuvanted equine influenza vaccine.
J.Am.Vet.Med.Ass. 155, 281, 1969

487. KUCSERA, G.: Angaben über die Beurteilung der bei der Wirksamkeitsprüfung der Maul- und Klauenseuche-Vakzinen bei immunisierten Tieren manchmal festgestellten fieberhaften Reaktionen.
Mag.Allat6rv.Lapja 25, 92, 1970
488. KÜST, D., SCHAETZ, F.: Fortpflanzungsstörungen der Haustiere.- Stuttgart: Ferd. Enke Verlag 1953
489. KULESCO, I.I., SIKOV, A.T.: Simultanimpfung gegen Schweinepest und Rotlauf.
Veterinarija (Moskva) 40, 26, 1963
490. KUSNIR, A.T., BURCEV, V.J., BONDARENKO, I.M., ZOGOLEVA, S.P., SERGEEV, V.A., FISENKO, O.F., ORLOV, V.A., TROJAN, N.D.: Die Aerosolvakzination der Schweine gegen Schweinepest.
Veterinarija (Moskva) 47, 50, 1970
491. KUWERT, E.: Versuche zur Antigenität, Schutzkraft und Encephalitogenität der Hempt-Vaccine sowie Betrachtungen zur Tollwutschutzimpfung in Deutschland.
Arch.Hyg. 151, 130, 1967
492. KUWERT, E., KLOSTERKÖTTER, W., LINZENMEIER, G.: Neurologische Komplikationen nach Tollwutschutzimpfung.
Med.Klinik 63, 1326, 1968
493. KUWERT, E.: Neue Befunde zur Struktur und Vermehrung des Tollwutvirus.
Zbl.Bakt., I.Abt. Suppl. 3, 1, 1970
494. KUWERT, E., THRAENHART, O., HÖHER, P.G., DORNDORF, W., VOIT, D., BLUMENTHAL, W.: Spinale Kinderlähmung nach Kontakt mit Polioimpfvirus.
Dtsch.Med.Wschr. 96, 1562, 1971
495. KUWERT, E., MARCUS, I., THRAENHART, O., STAUDACHER, H.: Prä- und postinfektionelle Tollwutschutzimpfung.
Dtsch.med.Wschr. 97, 1893, 1972

496. LACKERMEIER, S.: Postvakzinale neurale Komplikationen nach Anwendung von Tollwutlebendvakzinen zur Schutzimpfung von Hunden.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 108, 581, 1966
497. LAGUTKIN, N.A., BONDARENKO, I.M., CERNYSEV, V.V.: Immunogenität und Reaktivität von Aerosolen der H-Virusvakzine für Küken.
Veterinarija (Moskva) 47, 50, 1971
498. LAIGRET, J., DURAN, R.: Virus isole des souris et retrouvé chez l'homme au cours de la vaccination contre la fièvre jaune.
Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences 203, 282, 1936
499. LAMMERS, L.: Zum Stressproblem.
Vet.med.Nachrichten "Bayer" 3, 121, 1954
500. LAND, W., FRICK, E., ROSCHER, R., BRENDL, W., BAETHMANN, A.: Wirkung eines heterologen Antilymphocytenserums auf die experimentelle allergische Enzephalomyelitis.
Klin.Wschr. 47, 633, 1969
501. LANDGRAF, H., VIELITZ, E.: Untersuchungen über den Impferfolg nach Anwendung verschiedener Impfprogramme und Impfvirusarten bei der Geflügelpest.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 77, 393, 1970
502. LANGEN, S.: Zur Frage der Häufigkeit von Transfusionshepatitiden.
Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin 1959
503. LARSON, K.A., SCHELL, K.R.: Toxicity and antigenicity of shipping fever vaccines in calves.
J.Am.Vet.Med.Ass. 155, 495, 1969
504. LAWSON, F.K., PEPEVNAK, F., WALKER, V.C.R., CRAWLEY, J.F.: Vaccination of swine with erysipelas vaccine (live culture-modified) by the oral route.
Canad.Vet.J. 7, 13, 1966

505. LEAVELL, U.W., McNAMARA, M.J., MUELLING, R., TALBERT, W.M., RUCKER, R.C., DALTON, A.J.: Orf. Report of 19 human cases with clinical and pathological observations. J.Am.Med.Ass. 204, 657, 1968
506. LEEMANN, W., DE WECK, A.L., SCHNEIDER, C.H.: Hypersensitivity to carboxymethylcellulose as a cause of anaphylactic reactions to drugs in cattle. Nature 223, 621, 1969
507. LENZ, G.: Einiges über den Rotlauf der Schweine. Berl.Munch.Tierärztl.Wschr. 60, 145, 1947
508. LÉPINE, P.: Rabies. WHO Monograph Series Nr. 19, 215, 1953
509. LÉPINE, P., PACCAUD, M.: Contribution à l'étude du virus spumeux (Foamy Virus). I. Etude des souches FV I, FV II, FV III isolées de cultures de cellules renales de cynocéphales. Ann.Inst.Pasteur 92, 289, 1957
510. LEUNEN, J.: Fiebre aphteuse vaccin pour porcs. Ann.Méd.vétér.Bruxelles 116, 351, 1972
511. LEUNEN, J.: Stabilité du vaccin antiaphteux porc au DEAE dextran. Ann.Méd.vétér.Bruxelles 116, 361, 1972
512. LEVINE, S., FABRICANT, J.: Efficacy of Newcastle disease vaccines under controlled conditions. Cornell Vet. 42, 449, 1952
513. LICHACEV, N.W.: Die Schweinepest und ihre Bekämpfung. Veterinarija (Moskva) 35, 23, 1959
514. LICHACEV, N.W.: Aktive Immunisierung gegen Schweinepest. Arch.exp.Vet.Med. 15, 423, 1961
515. LIEBERMANN, H.: Die Impfung gegen die Mareksche Krankheit - ein Beitrag zur Stabilisierung der Geflügelproduktion. Mhefte Vet.Med. 27, 822, 1972

516. LIESS, B., KNOCKE, K.W., SCHIMMELPFENNIG, H.: Feststellung der virusbedingten Rhinotracheitis infectiosa des Rindes. 2. Kulturelle, serologische und elektronenoptische Charakterisierung des Virus unter Berücksichtigung der in Gewebekulturen auftretenden zytopathischen Veränderungen. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 67, 551, 1960
517. LIESS, B.: Beobachtungen und Untersuchungen über den Lippengrind (*Ecthyma contagiosum*) der Schafe als Zooanthropnose. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 185, 289, 1962
518. LINDE, K., KOCH, H.: Untersuchungen zur oralen Immunisierung gegen Coli-Enteritis mit Streptomycin-dependenten Coli-Keimen. V. Mitt.: Unterschiedliche Wirksamkeit von Impfstoffen aus lebenden Streptomycin-dependenten und hitzeabgetöteten EC-0111 B 4-Bakterien auf die Hemmung der Ansiedlung des homologen Streptomycinresistenten Stammes bei "darmsterilen" Mäusen. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 215, 286, 1970
519. LINDEMULDER, F.G.: Paralysis following the prophylactic inoculation of rabies vaccine and tetanus antitoxin. J.nerv.ment.Dis. 86, 284, 1937
520. LINZENMEIER, G., KUWERT, E.: Die Encephalitogenität der Hempt-Vakzine beim Menschen. Neurologische Komplikationen nach Tollwutschutzimpfung in der Bundesrepublik von 1955 bis 1968. In: Schoop, G., Wachendörfer, G., Linzenmeier, G., Kuwert, E.: Aktuelle Probleme der Tollwut.-Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1970
521. LIPTON, M.M., STEIGMAN, A.J.: Allergic Encephalomyelitis. The extraction of highly active fractions from bovine spinal cord. J.Immunol. 82, 409, 1959
522. LOMBARD, L.S., MOLONEY, J.B., RICKARD, C.G.: Transmissible canine mastocytoma. Ann.N.Y.Acad.Sci. 108, 1086, 1963

523. LORENZ, R.J., STRAUB, O.C.: Statistische Erhebungen über Impfschäden nach der Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung im Jahre 1968/69.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 216, 448, 1971
524. LÜRMAN, o.V.: Eine Icterusepidemie.
Berl.klin.Wschr. 22, 20, 1885
525. LÜTHGEN, W.: Bildung haemagglutinationshemmender Antikörper gegen Newcastle-Disease (atypische Geflügelpest) nach Vaccination mit Hitchner B₁-Trinkwasser-Vaccine bei Käfighaltung sowie der Einfluß auf die Legeleistung bei unvollständig oder nicht geimpften Legehennen.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 78, 539, 1971
526. LUGINBUHL, R.E.: Viral flora of chick and duck tissue sources.
Nat.Cancer Inst.Monogr.Ser. 29, 109, 1968
527. LUMSDEN, C.E.: Experimental "allergic" encephalomyelitis. II. On the nature of the encephalitogenic agent.
Brain 72, 517, 1949
528. MAAS, A.: Aktive Schutzimpfungen mit Riemser Rotlaufkonzentratvakzine nach Traub gegen den Rotlauf der Schweine.
Mhefte Vet.Med. 3, 61, 1948
529. MAAS, A.: Beitrag zur Schutzimpfung gegen den Rotlauf der Schweine unter besonderer Berücksichtigung der bisherigen Erfahrungen und Ergebnisse bei den Impfungen mit Riemser Rotlaufkonzentratvakzine nach Traub.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 62, 65, 1949
530. MAAS, A.: Die Riemser Rotlaufadsorbatvakzine nach Traub in der Praxis 1947-1951.
Mhefte Vet.Med. 8, 1, 1953
531. MAAS, M.: Experimenteller Beitrag zur Rotlaufpathogenese beim Schwein.
Mhefte Vet.Med. 17, 41, 1962

532. MAESS, J., MUSSGAY, M.: Die antigene Potenz von Pferdeinfluenza-Vakzinen: Vergleich zwischen einem aus Virusspaltprodukten hergestellten Impfstoff und kommerziellen Vakzinen. Zbl.Vet.Med., B, 16, 405, 1969
533. MAJER, M.: Production of virus vaccines. Process Biochem. 2, 25, 1967
534. MAJER, M.: Fremdviiren in Impfstoffen. Dtsch.Med.Wschr. 94, 1657, 1969
535. MAKAROVA, G.A., INTIZAROV, M.M.: Complications of vaccination against Foot-and Mouth disease in cattle. Veterinarija (Moskva) 43, 31, 1966
536. MALHERBE, H., HARWIN, R., ULRICH, M.: The cytopathic effects of vervet monkey viruses. S.Afr.Med.J. 37, 407, 1963
537. MANNINGER, R.: Untersuchungen über Schweinepest und Ferkelparatyphus. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 40, 113, 1932
538. MANNINGER, R.: Neuere Methoden der Schutzimpfung gegen die Schweinepest. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 65, 397, 1958
539. MANNINGER, R.: Die Rolle des lapinisierten Schweinepestvirus im Kampf mit der Schweinepest in den Schweinemastanstalten. Intern.Z.Landw. 5, 156, 1959
540. MANTEUFEL, Z.:
zit. Zwick, W., Seifried, O., Schaaf, J.: Die Schutzimpfung gegen die Hühnerpocken und Hühnerdiphtherie. Z.Infekt.krankh.Haustiere 34, 300, 1928
541. MARCUS, I., HARASIM, E., BIENIEK, H.-J.: Zum Nachweis von Tollwutvirus bei immunisierten Mäusen und Hunden nach experimenteller Infektion. Dtsch. Tierärztl.Wschr. 78, 320, 1971

542. MARSCHANG, F.: Sammelreferat: Stallklima: Seine Bedeutung für die Leistungsbereitschaft der Haustiere in der industriemäßigen Zucht und Haltung.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 78, 548; 609; 638, 1971
543. MARTHALER, A.: Allergien beim Rind mit tödlichem Ausgang im Anschluß an Schutzimpfungen gegen Maul- und Klauenseuche im Kanton Zürich.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 112, 125, 1970
544. MARTINI, G.A.: Die homologe Serum-Hepatitis.
Dtsch.Med.Wschr. 74, 568, 1949
545. MARTINI, G.A., KNAUFF, H.G., SCHMIDT, H.A., MAYER, G., BALTZER, G.: Über eine bisher unbekannte, von Affen eingeschleppte Infektionskrankheit.
Dtsch.Med.Wschr. 98, 559, 1968
546. MARTINI, I., KURJANA, R.: Newcastle disease (Pseudo-vogelpest). Experiments on an attenuated Indonesian virus.
Hemera Zoa 57, 557, 1950
547. MASON, R.J., JENSEN, K.E.: Marek's disease: Resistance of turkey herpesvirus - infected chicks against lethal J,M-V agent.
Am.J.Vet.Res. 32, 1625, 1971
548. MATHEKA, H.-D.: Über das Verhalten des Maul- und Klauenseuche-Virus bei Adsorption an Aluminiumhydroxyd und nachfolgender Elution. I. Mitt.: Untersuchung der Faktoren, die die Adsorption und Elution beeinflussen.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 174, 473, 1959
549. MATHEKA, H.-D.: Über das Verhalten des Maul- und Klauenseuche-Virus bei Adsorption an Aluminiumhydroxyd und nachfolgender Elution. II. Mitt.: Der Einfluß von Fremdeiweiß auf den Adsorptions- und Elutionsweg.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 174, 493, 1959

550. MATTHAEUS, W., KORN, G.: Serumproteinveränderungen und klinische Symptome bei verschiedenen Verlaufsformen der Schweinepest.
Zbl.Vet.Med., B, 13, 558, 1966
551. MATTHES, M., RIDERER, U.: Wie lange sollen Blutspender nach einer Hepatitis von Blutentnahmen ausgeschlossen werden?
Dtsch.Med.Wschr. 81, 1914, 1956
552. MATTHIAS, D., KLAUS, H.: Pathologisch-physiologische Untersuchungen zum Hämoglobin- und Eisenstoffwechsel bei der Schweinepest.
Arch.exp.Vet.Med. 12, 427, 1958
553. MATTHIAS, D., KLAUS, H.: Untersuchungen zur Pathogenese der Innenkörper in den Erythrozyten bei der Schweinepest.
Arch.exp.Vet.Med. 13, 157, 1959
554. MATTHIAS, D., JAKOB, W.: Untersuchungen zur Pathogenese der im Anschluß an die Kristall-Violett-Vakzine-Impfung auftretenden Leberveränderungen bei Schweinen.
Mhefte Vet.Med. 18, 817, 1963
555. MAYR, A., WITTMANN, G.: Zur Pathogenese der Hühnerpockeninfektion. 1. Teil: Das klinische und histologische Bild der Geflügelpockeninfektion im bebrüteten Hühnerei bei verschiedenen Stämmen.
Mh.Tierheilk. 8, 264, 1956
556. MAYR, A., WITTMANN, G.: Zur Pathogenese der Hühnerpockeninfektion. 3. Teil: Die Pathogenese der Geflügelpockeninfektion des Kükens.
Mh.Tierheilk. 9, 44, 1957
557. MAYR, A.: Zur Epidemiologie und Epizootologie der Viruskrankheiten. II. Die Virusübertragung durch ärztliche Hilfeleistung.
Mh.Tierheilk. 10, 178, 1958
558. MAYR, A.: Neue Ergebnisse der experimentellen Erforschung der ansteckenden Schweinelähmung (Teschener Krankheit).
Tierärztl.Umschau 13, 319, 1958

559. MAYR, A.: Ein Gewebekulturimpfstoff gegen die ansteckende Schweinelähmung. 1. Mitt.: Herstellung des Impfstoffes.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 172, 465, 1958
560. MAYR, A.: Ein Gewebekulturimpfstoff gegen die ansteckende Schweinelähmung (Chloroform-Formalin-Adsorbatvaccine). 2. Mitt.: Prüfung der Wirksamkeit und Unschädlichkeit des Impfstoffes.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 173, 524, 1958
561. MAYR, A.: Abnahme der Pathogenität des Virus der ansteckenden Schweinelähmung durch Gewebekulturpassagen.
Mh.Tierheilk. 10, 186, 1958
562. MAYR, A., WITTMANN, G.: Serologische Untersuchungen bei Schweinen nach Impfung mit Kulturadsorbatvakzine gegen die ansteckende Schweinelähmung.
Mh.Tierheilk. 10, 345, 1958
563. MAYR, A.: Geflügelpockenschutzimpfstoffe aus T- und H-Stämmen.
Mh.Tierheilk. 11, 339, 1959
564. MAYR, A., CORRENS, H.: Experimentelle Untersuchungen über Lebend- und Totimpfstoffe aus einem modifizierten Gewebekulturstamm des Teschenvirus (Poliomyelitis suum).
Zbl.Vet.Med., B, 6, 416, 1959
565. MAYR, A., KALCHER, K.: Vergleichende Studien über die Züchtung von Geflügelpockenviren in der Zellkultur.
Arch.Virusforsch. 10, 72, 1960
566. MAYR, A.: Grundlagen zur Ganzheitsbetrachtung von Viruserkrankungen.
Mh.Tierheilk. 13, 102, 1961
567. MAYR, A.: Züchtung des Newcastle-Disease-Virusstammes Hitchner B₁ in Zellkulturen aus Schweinenieren.
Zbl.Vet.Med., B, 8, 201, 1961

568. MAYR, A.: Variationsbreite des Teschenvirus und Beziehungen zu anderen Enteroviren des Schweines.
Bull.Off.int.Epiz. 56, 98, 1961
569. MAYR, A.: Untersuchungen über die Gefahr einer Verunreinigung des Pockenimpfstoffes durch ECBO-Viren.
Zschr.Hyg. 145, 282, 1962
570. MAYR, A.: The virus of Teschen disease.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 101, 423, 1962
571. MAYR, A.: Virusseuchen der Tiere, dargestellt am Beispiel der MKS und der europäischen Schweinepest.
Schlacht- u. Viehhof Zeit. 9, 319, 1962
572. MAYR, A.: Lebendimpfstoffe gegen Viruserkrankungen der Tiere.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 191, 37, 1963
573. MAYR, A.: Neue Impfstoffe zur Verhütung von Tierseuchen.
Züchtungskunde, 35, 474, 1963
574. MAYR, A.: Neue Verfahren für die Differenzierung der Geflügelpockenviren.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 76, 316, 1963
575. MAYR, A.: Über Resistenz und Immunität.
In: Herrlich, A.: Handbuch der Schutzimpfungen.- Berlin: Springer-Verlag 1965
576. MAYR, A., ECKERSKORN, W.: Allgemeine Aspekte bei der Anwendung von Lebendimpfstoffen im Rahmen der Tierseuchenbekämpfung.
Tierärztl.Umschau 20, 415, 1965
577. MAYR, A., HARTIG, F., BAYR, I.: Entwicklung eines Impfstoffes gegen die Kanarienspocken auf der Basis eines attenuierten Kanarienspocken-Kulturvirus.
Zbl.Vet.Med., B, 12, 41, 1965
578. MAYR, A., MALICKI, K.: Attenuierung von virulentem Hühnerpockenvirus in Zellkulturen und Eigenschaften des attenuierten Virus.
Zbl.Vet.Med. B, 13, 1, 1966.

579. MAYR, A.: Beziehungen zwischen Seuchengeschehen und Impfprophylaxe bei den Tierseuchen. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig. 205, 276, 1967
580. MAYR, A., ROJAHN, A.: Infektionsfördernde und infektionshemmende Faktoren bei der Massentierhaltung. Tierärztl.Umschau 23, 555; 561, 1968
581. MAYR, A., PETTE, J., PETZOLD, K., WAGENER, K.: Untersuchungen zur Entwicklung eines Lebendimpfstoffes gegen Rhinopneumonitis (Stutenabort) der Pferde. Zbl.Vet.Med., B, 15, 406, 1968
582. MAYR, A.: Aktuelle Probleme der Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 81, 349, 1968
583. MAYR, A., BIBRACK, B.: Antibiotikaallergien beim Tier. Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 82, 182, 1969
584. MAYR, A., RINGSEISEN, J., BALJER, G., BIBRACK, B., WALLNER, J., ZIMMER, H.: Untersuchungen über Art, Umfang und Ursachen von Impfschäden nach der Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung in Bayern in den Jahren 1967/68. Zbl.Vet.Med., B, 16, 487, 1969
585. MAYR, A.: Tollwut - eine Gefahr für Mensch und Tier. Bayer.Landw.Jahrb. 46, 55, 1969
586. MAYR, A., WIZIGMANN, G., SCHELS, H., PLANK, P.: Entwicklung und Erprobung eines Kombinationsimpfstoffes gegen die Parainfluenza-3-Mucosal Disease- und Pasteurella haemolytica-Infektion des Rindes. Zbl.Vet.Med., B, 16, 454, 1969
587. MAYR, A.: Schutzimpfung gegen Virusabort. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 77, 93, 1970
588. MAYR, A.: Schutzimpfung gegen Pferdeinfluenza. Tierärztl.Umschau 25, 63, 1970

589. MAYR, A.: Impfschäden unter besonderer Berücksichtigung der Maul- und Klauenseuche.
Vortrag anläßl. eines Fortbild.lehrganges f.
Tierärzte, Essen 9.10.1970
590. MAYR, A.: Impfschäden.
Persönliche Mitteilung 1970
591. MAYR, A., THEIN, P., BALJER, G.: Weitere Untersuchungen über die Maul- und Klauenseuche-Allergie vom Spättyp.
Zbl.Vet.Med., B, 17, 905, 1970
592. MAYR, A., MAHNEL, H., MUNZ, E.: Zum Problem einer Fremdvirus-Kontamination von Menschenpocken-Impfstoffen (Dermo-Vaccinen vom Rind und Schaf).
Zbl.Vet.Med., B, 18, 679, 1971
593. MAYR, A., RATH, M., DANNER, K.: Perorale Immunisierung gegen Pocken. 1. Mitt.: Untersuchungen über eine Schluckimpfung gegen Hühnerpocken mit dem attenuierten H-Stamm HP-1.
Zbl.Vet.Med., B, 18, 347, 1971
594. MAYR, A., RATH, M., DANNER, K.: Perorale Immunisierung gegen Pocken. 2. Mitt.: Untersuchungen über eine kombinierte Schluckimpfung gegen Hühnerpocken und Newcastle Disease.
Zbl.Vet.Med., B, 18, 441, 1971
595. MAYR, A., BIBRACK, B., KÜBLBECK, E.: Serologische Untersuchungen über das Vorkommen von Teschen-Talfan-Infektionen bei Schweinen in Bayern.
Zbl.Vet.Med., B, 18, 505, 1971
596. MAYR, A., MAHNEL, H., MUNZ, E.: Systematisierung und Differenzierung der Pockenviren.
Zbl.Vet.Med., B, 19, 69, 1972
597. MAYR, A., STICKL, H.: Die Lymphozytäre Choriomeningitis.
Zschr.Allg.Med. 48, 144, 1972
598. MAYR, A.: Persönliche Mitteilung über Orf-Infektionen beim Menschen, 1973

599. MAYR, A., STREITFERDT, U., HERLYN, M., JÄGER, O.:
Zum Problem einer Schutzimpfung der Hunde
gegen Tollwut.
Kleintier-Praxis 18, 91, 1973
600. McDERMOTT, J.D.: Litigation following vaccination
of dogs.
Austral.Vet.J. 45, 592, 1969
601. McFADZEAN, A.J.S., CHOA, G.H.: The neuromuscular
accidents of antirabies vaccination.
Trans.roy.Soc.trop.Med.Hyg. 47, 372, 1953
602. McFEELY, R.A., MERRITT, A.M., STEARLY, E.L.: Abor-
tion in a dairy herd vaccinated for Infectious
Bovine Rhinotracheitis.
J.Am.Vet.Med.Ass. 153, 657, 1968
603. McKERCHER, D.G., STRAUB, O.C., SAITO, J.K.,
WADA, E.M.: Comparative studies of the etiological
agents of Infectious Bovine Rhinotrachei-
tis and Infectious Pustular Vulvovaginitis.
Canad.J.Comp.Med.Vet.Science 23, 320, 1959
604. McKERCHER, D.G., WADA, E.M.: The virus of Infectious
Bovine Rhinotracheitis as a cause of abortion
in cattle.
J.Am.Vet.Med.Ass. 144, 136, 1964
605. McKERCHER, D.G.: Comments on Infectious Bovine Rhi-
notracheitis.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 760, 1968
606. McKERCHER, D.G., SAITO, J.K., CRENSHAW, G.L.,
BUSHNELL, R.B.: Complications in cattle
following vaccination with a combined
Bovine Viral Diarrhea-Infectious Bovine
Rhinotracheitis vaccine.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 1621, 1968
607. McKERCHER, P.D.: Response of swine to oil adjuvant
vaccine.
Symposia Ser.immunobiol. Standard. 8, 151, 1968

608. McKERCHER, P.D., GAILIUNAS, P.: Response of swine to inactivated Foot- and Mouth Disease vaccine. Duration of immunity and local tissue reaction.
Arch.ges.Virusforsch. 28, 165, 1969
609. McKERCHER, D.G., CRENSHAW, G.L.: Comparative efficacy of intranasally and parenterally administered Infectious Bovine Rhinotracheitis vaccines.
J.Am.Vet.Med.Ass. 159, 1362, 1971
610. MEESE, M., STÖHR, P., SCHMIDT, D., WITTMANN, E.: Untersuchungen zur gleichzeitigen Immunisierung gegen Rotlauf und Schweinepest. Mhefte Vet.Med. 22, 161, 1967
611. MEESE, M., MÖHLMANN, H., STÖHR, P.: Versuche zur oralen und aerogenen Rotlaufimmunisierung. Mhefte Vet.Med. 23, 331, 1968
612. MEIO, J.L. de, GUTEKUNST, D.E., BEILER, J.M., PATON, J.M., SANCTIS, A.N. de: The evaluation of an experimental bivalent Equine Influenza virus vaccine.
J.Am.Vet.Med.Ass. 155, 278, 1969
613. MELNICK, J.L., STINEBAUGH, S.: Excretion of vacuolating SV 40 virus (papovavirus group) after ingestion as a contaminant of oral poliovaccine. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 109, 965, 1962
614. MEULEMANS, G., HALEN, P., SCHYNS, P., BRUYNOOGHE, D.: Field trials with an attenuated Marek's disease vaccine.
Vet.Rec. 89, 325, 1971
615. MEYN, A., PETTE, J.: Die immunisierende Wirksamkeit des auf Schweinenierenkulturen adaptierten Newcastle-Virusstammes Hitchner B₁. Mh.Tierheilk. 13, 348, 1961
616. MICHALKA, J.: Über die Auswirkungen der Simultanimpfung gegen Schweinepest in Zucht- und Mastbeständen. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Virus-träger bei der Schweinepest. Arch.Tierheilk. 63, 529, 1931

617. MICHALKA, J.: Überempfindlichkeit und Immunität bei Schweinerotlauf und Schweinepest und ihre Auswirkungen auf die Impfungen. Wiener Tierärztl.Mschr. 26, 449, 481, 513, 545, 1939
618. MICH, V.: Manifestazioni di Intolleranza alla Vaccinazione antiaftosa nel bovino. Clin.Veterin. (Milano) 89, 112, 1966
619. MIEBNER, H., BAARS, G.: Immunisierungsversuche gegen Tollwut an Hunden. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 97 (Beiheft), 55, 1926
620. MIEBNER, G., BAARS, G.: Immunisierung gegen Lyssa der Hunde. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., Reihe A 101, 79, 1927
621. MIEBNER, H.: Zur Frage der Rotlaufimpfung. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 41, 280, 1933
622. MILLER, L.N.: Anaphylactic shock and allergic reaction following rabies vaccination. Veter.Med. (Kans) 57, 514, 1962
623. MITCHELL, H.K.: Breaks in dogs immunized against Rabies disease. Canad.J.Comp.Med.Vet.Sci. 21, 406, 1957
624. MITEV, G., GAGOV, J.: Kultivierung des Pseudopest-virus auf neugeborenen Kaninchen. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig. 180, 155, 1960
625. MOCHMANN, H., OCKLITZ, H.W., HERING, L., SCHMIDT, E.F., RICHTER, U.: Laboratoriumsversuche über die Möglichkeiten einer oralen Immunisierung mit einem Natriumdesoxycholat-Extrakt aus Dyspepsiecoli-Stämmen. IX. Mitt.: Die Dauer des mit dem Extrakt im aktiven Mäuseschutztest erzielten Schutzes. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 209, 325, 1969

626. MOCHMANN, H., OCKLITZ, H.W., HERING, L., SCHMIDT, E.F., RICHTER, U.: Der Einfluß der Dosierung und des Booster-Reizes auf die Wirksamkeit der oralen Immunisierung gegen Dyspepsie-coli-Infektionen im aktiven Mäuseversuch.
Zbl.Bakt., I. Abt., Orig. 216, 24, 1971
627. MÖHLMANN, H.: Die aktive Immunisierung des Schweines gegen Maul- und Klauenseuche.
Exp.Vet.Med. 2, 79, 1950
628. MÖHLMANN, H.: Wesen und Wirkung der Gamma-Globuline und Perspektive ihres Einsatzes in der Tierheilkunde.
Mhefte Vet.Med. 17, 934, 1962
629. MOHR, W.: Seltene Infektionskrankheiten, vorwiegend Zoonosen.
In: Handbuch der Inneren Medizin. Begr. v. L. Mohr und R. Staehlin. Hrsg. v. G. von Bergmann, W. Frey und H. Schwiegk.
4. Aufl. Bd 1, T. 1.- Berlin: Springer-Verlag 1952, 762.
630. MOLL, Ch.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit verschiedener Pferdeinfluenza-Vaccinen im Kaninchen, Meerschweinchen und in der Maus.
Inaugural-Dissertation, München 1971
631. MONREAL, G.: Untersuchungen über die Verbreitung und Epizootologie der aviären Encephalomyelitis.
17. Weltttierärzte-Kongreß Hannover, Kongreßbericht 2, 1409, 1963
632. MOORE, A.E., DIAMOND, L.C.: Changes in activity of Newcastle disease virus after adaption to Ehrlich ascites tissue culture.
J.Immunol. 77, 81, 1956
633. MORGAN, I.M.: Allergic encephalomyelitis in monkeys in response to injection of normal monkey nervous tissue.
J.Exp.Med. 85, 131, 1947

634. MORGAN, W.J.B., McDIARMID, A.: Adjuvant vaccines prepared from killed *Brucella abortus* strain 45/20.
Vet.Rec. 83, 184, 1968
635. MORRISON, L.R.: Disseminated encephalomyelitis experimentally produced by the use of homologous antigen.
Arch.Neurol.Psych. 58, 391, 1947
636. MOSCY, J. v.: Über die Wutschutzimpfkrankheit der Hunde.
Arch.Tierheilk. 72, 15, 1938
637. MOSELEY, B.L., MOREHOUSE, L.G., KINTNER, L.D.: Responses in dogs exposed to attenuated rabies virus.
Am.J.Vet.Res. 29, 2113, 1968
638. MÜLLER, H.: Über die Disposition zur Impfencephalitis.
Öffentl.Gesundh.dienst 19, 526, 1958
639. MÜLLER, H.: Zur Geflügelockenschutzimpfung und Wirksamkeitsprüfung von Geflügelpockenimpfstoffen.
Arch.exp.Vet.Med. 19, 301, 1965
640. MUNZ, E.: Die Pockenschutzimpfung.
In: Herrlich, A.: Handbuch der Schutzimpfungen.- Berlin: Springer-Verlag 1965
641. MUNZ, E.: Die Rinderpocken in der Sicht moderner virologischer Erkenntnisse.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 80, 201, 1967
642. MUNZ, E., REIMANN, M., HÖHNK, D.: Experimentelle Doppelinfektionen des Schafes mit Vaccina-Virus und Schafpocken- bzw. Orf-Virus.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 211, 166, 1969
643. MUSSGAY, M., WITTMANN, G.: Über den gegenwärtigen Stand der Forschung zur Entwicklung von MKS-Impfstoffen für Schweine.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 81, 124, 1968

644. NAZERIAN, K., LEE, L.F., WITTER, R.L.,
BURMESTER, B.R.: Ultrastructural
studies of a herpesvirus of tur-
keys antigenically related to Marek's
disease virus.
Virology 43, 442, 1971
645. NEEFE, J.R., GELLIS, S.S., STOKES, J.: Serumhe-
patitis and Infectious (Epidemic) He-
patitis.
Am.J.Med. 1, 3, 1946
646. NEWBERNE, J.W., JOHNSTON, R.V., ROBINSON, V.B.,
YORK, C.J., SANDERS, E.F.: Recent stu-
dies on the properties of a non virulent
living hog cholera vaccine.
Vet.Med. (Kans) 54, 41, 1959
647. NIKOLITSCH, M.: Über die Ätiologie der Paralyse
im Anschluß an antirabische Impfung.
Zschr.Tropenmed.Parasit. 5, 23, 1954
648. NIKOLITSCH, M.: Biologische Eigenschaften des Flury-
stammes des Tollwutvirus.
Arch.Hyg.Bakt. 138, 399, 1954
649. NIKOLITSCH, M.: Präventive antirabische Impfung der
Hunde.
Kleintier-Praxis 10, 193, 1965
650. NÜRNBERG, H.: Kombinationsimpfungen beim Schwein.
Mhefte Vet.Med. 26, 927, 1971
651. NUBHAG, W.: Rotlaufimpfung und Schweinepest.
Tierärztl.Rundschau 28, 809, 1922
652. NUBHAG, W.: Vom Wert der Rotlaufimpfungen. Eine
Betrachtung über das angebliche Versagen
der Rotlaufschutz- und Heilimpfung.
Tierärztl.Rdsch. 30, 632, 1924
653. NUBHAG, W.: Schweinepest und Rotlaufschutzimpfungen.
Tierärztl.Rdsch. 31, 729, 1925
654. NUBHAG, W.: Gustav Lorenz und sein Werk. Die Geschichte
der Rotlaufimpfung.
Tierärztl.Rdsch. 36, 607, 625, 641, 658, 1930

655. NUBHAG, W.: Gedanken zur Rotlaufimpfung.
Dtsch.Tierärztl.Wschr./Tierärztl.Rdsch.
52/50, 287, 1944
656. OCHSENFAHRT, H., PRANGE, H.: MKS-Flächenimpfver-
suche bei Schweinen in den Landkreisen
Kloppenburg und Vechta in Oldenburg.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 74, 222, 1967
657. OHDER, H.: Verluste nach Schweinepestimpfung in
Beständen mit Leberzirrhose.
Mhefte Vet.Med. 10, 621, 1955
658. OKAZAKI, W., PURCHASE, H.G., BURMESTER, B.R.:
Protection against Marek's disease by vacci-
nation with a herpesvirus of turkeys.
Avian Disease 14, 413, 1970
659. OLAH, P., PALATKA, Z.: Experiments with the "Suvac"
strain of lapinized swine fever virus.
Mag.Allatorv.Lapja 20, 5, 1965
660. OLAH, P., PALATKA, Z.: Comparative immunization tests
with different strains of lapinized swine
fever virus.
Mag.Allatorv.Lapja 20, 266, 1965
661. OLDERSHAUSEN, H.-F. von: Neuere Erkenntnisse über
die Virushepatitis.
Dtsch.Med.Wschr. 75, 1328, 1950
662. OLECHNOWITZ, A.F.: Saponin als Adjuvans in der Maul-
und Klauenseuche-Vakzine.
Arch.exp.Vet.Med. 15, 471, 1961
663. OLSON jr., C., BLORE, I.C., WOODRING, F.R.,
McGRATH, C.B.: A field test of immunization
against Newcastle disease (Pneumoencephali-
tis).
J.Am.Vet.Med.Ass. 117, 144, 1950
664. OSE, E.E., BARNES, L.E., BERKMAN, R.N.: Experimental
evaluation of an avirulent oral erysipelas
vaccine.
J.Am.Vet.Med.Ass. 143, 1084, 1963

665. OTT, H.: Wutschutzbehandlung (Schutzmaßnahmen bei Rabiesinfektionen).
Dtsch.Med.Wschr. 92, 2125, 1967
666. OTTA, J.: Immunisierungsversuche mit Geflügelpest-schutzimpfstoff "Dessau".
Mhefte Vet.Med. 12, 181, 1957
667. PAARMANN, E.: Tollwutstudien.
Tierärztl.Umschau 10, 153, 1955
668. PACCAUD, M.: Contribution à l'etude du virus spumeux (Foamy Virus). II. Etude des lesions des cellules renales simiennes et humaines, des cellules testiculaires simiennes et des cellules cancéreuses HeLa, causées par le virus spumeux (souche FV I, FV II et FV III).
Ann.Inst.Pasteur 92, 481, 1957
669. PALACIOS, C.G.: Investigacinos realizadas con los virus atennados de la Fiebre aftosa de los tripos "O" y "A" Vallee en Venezuela.
Bull.Off.int.Epizoot. 61, 757, 1964
670. PAMPUS, I., WAHLE, H.: Über die neurologischen Komplikationen nach Tollwutschutzimpfung.
Fortschr.Neurol.Psychiatr. 32, 165, 1964
671. PATRASCU, I.V., CALNEK, B.W.: In vitro assay of cell-free turkey herpesvirus.
Avian Dis. 16, 397, 1972
672. PEACOCK, G.V.: Comments on complications that arise after vaccination against bovine respiratory diseases.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 905, 1968
673. PECK, F.B., POWELL, H.B., CULBERTSON, C.G.: Duck-embryo rabies vaccine. Study of fixed virus vaccine grown in embryonated duck eggs and killed with beta-propiolactone (BPL).
J.Am.Med.Ass. 162, 1373, 1956
674. PECK, F.B., KOHLSTAEDT, K.C.: Preexposure rabies prophylaxis problems and procedures.
Industr.Med.Surg. 33, 17, 1964

675. PEHL, K.-H.: Über charakteristische Veränderungen der Maul- und Klauenseuche an den Prädispositionsstellen nach Vakzinierung.
Exp.Vet.Med. 3, 84, 1951
676. PEHL, K.-H.: Erfahrungen im Laborversuch bei der Impfung mit Riemser Kristallviolettvakzine gegen Schweinepest.
Arch.exp.Vet.Med. 8, 478, 1954
677. PEHL, K.-H.: Die Groflächennimpfung mit Riemser Kristallviolett-Vakzine bei der Bekämpfung der Schweinepest.
Wiss.Zschr.d.Ernst-Moritz-Arndt-Univ. Greifswald, Math.-naturwiss.Reihe 5, 209, 1955/56
678. PEHL, K.-H., SCHULZE, W.: Zur Frage der Immunitätsausbildung nach Vaccinierung gegen Schweinepest mit Kristallviolettvakzine.
Arch.exp.Vet.Med. 10, 591, 1956
679. PEHL, K.-H., SCHULZE, W.: Die Empfänglichkeit von Saugferkeln mit Kristallviolett-Vakzine immunisierter Mutterschweine für das Schweinepestvirus.
Arch.exp.Vet.Med. 11, 163, 1957
680. PEHL, K.-H., SCHULZE, W.: Die Übertragung des Schweinepestvirus mit dem Impfakt.
Arch.exp.Vet.Med. 11, 947, 1957
681. PERCIVAL, R.C., HARVEY, M.J., JAMES, T., KOPROWSKI, H.: Studies on modified hog cholera vaccine: Duration of immunity.
Vet.Med.(Kans) 48, 359, 366, 1953
682. PERSSON, F., PERSSON, S., SIBALIN, M.: The aetiological role of Hepatitis contagiosa canis (H.c.c.) in chronic nephritis in dogs.
Acta vet.Scand. 2, 137, 1961
683. PETRICCIANI, J.C., CHU, F.C., JOHNSON, J.B.: Bacteriophages in live virus vaccines.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 144, 789, 1973

684. PETTE, J.: Untersuchungen über einige biologische Eigenschaften und über die immunisierende Wirksamkeit des Newcastle-Virus-Stammes Hitchner B₁ nach Dauerpassagen in Schweinenierenkulturen.
Mh.Tierheilk. 13, 184, 1961
685. PETROV, V.F.: Gleichzeitige Vakzinierung der Schweine gegen verschiedene Krankheiten.
Veterinarija (Moskva) 43, 51, 1967
686. PHILLIPS, C.E.: Comments on combination vaccines for bovine respiratory diseases.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 895, 1968
687. PILET, E., VERGE, G.: La méningo-encéphalomyélite enzootique du porc (Maladie de Teschen).
Bull.Off.int.Epizoot. 35, 337, 1951
688. PITZSCHKE, H.: Epizootologische Betrachtungen über den Verlauf der Tollwut 1945-1958 in Europa mit besonderer Berücksichtigung Deutschlands.
Arch.exp.Vet.Med. 13, 992, 1959
689. PLACIDI, L., SAUNIE, L., CHEVRIER, L.: La rage des chiens vaccinés et les "accidents" de la vaccination antirabique.
Rec.Méd.Vét. 135, 233, 1959
690. PLANK, P.: Fütterungsbedingte Störungen während der Aufzucht.
Tierzüchter 23, 125, 1971
691. POPPENSIEK, G.C., BAKER, J.A.: Persistence of virus in urine as a factor in spread of infectious canine hepatitis in dogs.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 77, 279, 1951
692. POSCH, J., IPPEN, H., MENKE, J., RICHTER, K.H., ROEDLER, F., SIEBENKOTTEN, K., WEHRLE, P.F.: Die Pockenerkrankungen in Meschede 1970.-
Bielefeld: W. Bertelsmann Verlag 1971

693. POTEL, K.: Das histologische Verhalten des Zentralnervensystems bei Schweinen nach Impfung mit Kristallviolett-Vaccine.
Arch.exp.Vet.Med. 9, 466, 1955
694. POTEL, K.: Das histologische Verhalten des Zentralnervensystems bei Hunden nach Impfung mit einer eiadaptierten Lebendvakzine (Flury-Vakzine) gegen Tollwut.
Arch.exp.Vet.Med. 12, 612, 1958
695. POURNAKI, R., VIELLCHANGE, J., LEPINE, P., FASQUELLE, R.: Isolement d'un virus distinct du virus vaccinal au cours de passages d'une lymphe vaccinale de génisse.
Ann.Inst.Pasteur 107, 173, 1964
696. PRIER, J.E., MILLEN, T.W., ALBERTS, J.O.: Studies on Newcastle disease. IV. The presence of Newcastle disease virus in eggs of hens vaccinated with live vaccine.
J.Am.Vet.Med.Ass. 116, 54, 1950
697. PRITULIN, P.J., KONOPATKIN, A.A., SUER, G.D.: Komplexe Immunisierung der Ferkel gegen Aujeszky'sche Krankheit, Schweinepest und Rotlauf.
Veterinarija (Moskva) 47, 59, 1971
698. PÜSCHNER, H.: Neurale Komplikationen infolge Vakzination mit inaktiviertem Tollwutimpfstoff nach vorausgegangener Staupeimmunisierung bei jungen Hunden.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 110, 191, 1968
699. PÜSCHNER, H.: Kann eine durch die Tollwutschutzimpfung hervorgerufene nervöse Impfkomplikation erfolgreich behandelt werden?
Der Praktische Tierarzt 5, 184, 1970
700. PURCHASE, H.G., BURGOYNE, G.H.: Immunfluorescence in the study of Marek's disease: Detection of antibody.
Am.J.Vet.Res. 31, 117, 1970
701. PURCHASE, H.G., OKAZAKI, W.: Effect of vaccination with herpesvirus of turkeys (HVT) on horizontal spread of Marek's disease herpesvirus.
Avian Dis. 15, 391, 1971

702. PURCHASE, H.G., OKAZAKI, W., BURMESTER, B.R.:
The minimum protective dose of the
herpes-virus turkeys vaccine against
Marek's disease.
Vet.Rec. 91, 79, 1972
703. PYL, G.: Über die Chlororformbehandlung von Gehirn-
material bei neurotrophen Virusarten.
Arch.exp.Vet.Med. 5, 1, 1951
704. PYL, G.: Die Herstellung eines Konzentrat-Adsorbat-
Impfstoffes gegen Maul- und Klauenseuche
aus gereinigtem Antigen.
Arch.exp.Vet.Med. 7, 238, 1953
705. QUIROZ, R. de, SUTMÖLLER, P., BARROETA, M.: Factors asso-
ciated with anaphylactic reactions to chicken
embryo Foot- and Mouth disease vaccine and
Flury rabies vaccine in cattle of Venezuela.
Am.J.Vet.Res. 25, 1627, 1964
706. RAAB, W., KAISER, E.: Enzymatische Vorgänge bei der Patho-
genese allergischer Reaktionen.
Klin.Wschr. 43, 345, 1965
707. RAAB, W.: Die Beeinflussung allergischer Reaktionen durch
Vorbehandlung mit anaphylaktoiden Substanzen.
Wien,.klin.Wschr. 78, 320, 1966
708. RAAB, W.: Fehldiagnosen bei Arzneimittelallergien durch
anaphylaktoide Reaktionen.
Allergie und Asthma 13, 254, 1967
709. RAAB, W.: Anaphylaktoide Reaktionen - ihre Bedeutung
und ihre Erkennung.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 82, 469, 1969
710. RAETTIG, H.: Wirkungen der Schutzimpfung während der
Inkubationszeit des Typhus abdominalis.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 155, 239, 1950
711. RAETTIG, H.: Typhusimmunität und Schutzimpfung.-
Jena: VEB Gustav Fischer Verlag 1952

712. RAETTIG, H.: Die Provokation einer Infektionskrankheit durch Schutzimpfung.
Bundesgesundheitsbl. 9, 129, 1958
713. RAETTIG, H.: Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. 1. Mitt.: Spezifische Provokation während der experimentellen Epidemie mit *S.typhi murium*.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 174, 192, 1959
714. RAETTIG, H.: Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. 2. Mitt.: Unspezifische Provokation während der experimentellen Epidemie mit *S.typhi murium*.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 175, 236, 1959
715. RAETTIG, H.: Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. 3. Mitt.: Schutzimpfung in einem endemisch verseuchten Mäusevolk.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 175, 245, 1959
716. RAETTIG, H.: Zur Frage der Poliomyelitisschutzimpfung während der Sommer-Herbst-Monate und während Epidemien.
Dtsch.med.Wschr. 85, 2294, 1960
717. RAETTIG, H.: Tierexperimente zur oralen Immunisierung mit inaktiviertem Antigen.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 182, 525, 1961
718. RAETTIG, H.: Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. 8. Mitt.: Vermeidung der Provokation durch lokale Anwendung des Antigens.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 187, 366, 1962
719. RAETTIG, H.: Die epidemiologischen Auswirkungen der Poliomyelitis-Impfung in West-Berlin 1960.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 184, 142, 1962
720. RAETTIG, H.: Orale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 1. Mitt.: Der Grundversuch zur Schutzimpfung der Maus gegen eine Enteritis-Infektion.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 193, 398, 1964

721. RAETTIG, H.: Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. 9. Mitt.: Bedeutung der serologisch meßbaren negativen Phase. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 193, 249, 1964
722. RAETTIG, H.: Neues zur Wirkungsweise der oralen Immunisierung. Wien.Med.Wschr. 115, 33, 1965
723. RAETTIG, H.: Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. 10.Mitt.: Vermeidung der Provokation einer Virusinfektion durch orale Impfung mit inaktiviertem Virus während der Inkubationszeit. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 200, 448, 1966
724. RAETTIG, H.: Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. 11. Mitt.: Die provozierte Epidemie (Provokationsepidemie) in der Synopse der Tierversuche. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 201, 253, 1966
725. RAETTIG, H.: Indikationen und Kontraindikationen bei aktiven Schutzimpfungen. Der Internist 7, 65, 1966
726. RAETTIG, H.: Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. 12. Mitt.: Beispiele für provozierte Epidemien (Provokationsepidemien) aus der allgemeinen Epidemiologie. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 203, 326, 1967
727. RAPOZA, N.P., ATCHISON, R.W.: Association of AAV-1 with simian adenoviruses. Nature 214, 1186, 1967
728. RASCH, L.H.: Praktische und wissenschaftliche Probleme einer Blutbank. Münch.Med.Wschr. 99, 566, 1957
729. RASMUSSEN, P.G.: Investigation of smallpox vaccines for contamination with foot- and mouth disease virus (fmv). Nord.Vet.Med. 16, 813, 1964

730. RATH, M.: Experimentelle Untersuchungen über eine Trinkwasser-Schutzimpfung gegen die Hühnerpocken.
Inaugural-Dissertation, München 1971
731. RAUCH, H.: Untersuchungen des Liquor cerebro-spinalis bei Schweinen nach Impfung mit Kristallviolett-Vakzine.
Arch.exp.Vet.Med. 15, 1147, 1961
732. RAUCHENBERGER, P.: Die Tollwut - Zur Epidemiologie und Prophylaxe.
Münch.Med.Wschr. 115, 1497, 1973
733. REAGAN, R.L., HARTLEY, J.W., WERNER, H.O., BRUECKNER, A.L.: Immunological studies of embryo-propagated hamster-adapted Newcastle virus in chickens.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 73, 241, 1950
734. REDAELLI, G.: Die immunisierende Wirkung von Prevacun gegen die Erreger der Pferdeinfluenza.
Die Blauen Hefte f.d.Tierarzt 40, 24, 1969
735. REISING, G., HITCHNER, S.B.: A viability study of a frozen Newcastle vaccine for spray application.
Poultry Sci. 33, 494, 1954
736. REMLINGER, P., BAILLY, J.: 25 ans de vaccination antirabique des animaux.
Bull.Acad.Vet. 23, 109, 1950
737. REMLINGER, P.: Les paralysies du traitement antirabique.
Rev.Immunol. 16, 280, 1952
738. REMLINGER, P., BAILLY, J., HADJI, A.: Recrudescence générale de la rage vaccines Flury et vaccines pheniqués dans la pratique vétérinaire.
Rec.Med.Vet. 131, 5, 1955
739. REMLINGER, P.: Les vaccins pasteurisés et le vaccin Flury dans la vaccination des animaux.
Bull.Off.int.Epiz. 45, 592, 1956

740. REUSS, U., HILBRICH, P.: Versuche zur Immunitätsübertragung durch den Eidotter für die vorbeugende Bekämpfung der atypischen Geflügelpest.
Mh.Tierheilk. 12, 201, 1960
741. REWERTS, G.: Gedanken zur hämatogenen infektiösen Hepatitis.
Dtsch.Med.Wschr. 77, 264, 1952
742. REZVYCH, A.G.: Besonderheiten der Aerosolvakzination des Geflügels gegen Newcastle disease.
Veterinarija (Moskva) 50, 74, 1973
743. RIBAROV, B.: Immunogenesis following simultaneous injection of Newcastle disease and fowl pox antigens.
Ref.Vet.Bull. 34, 660, 1964
744. RICHTER, J.: Enkele gegevens over de toepassing van levende entstof tegen pseudo-vogelpest (Beaudette-Stamen Hitchner-Stam).
Tijdschr.Diergeneesk. 78, 590, 1953
745. RICHTER, K.H., HOFFMANN, F., SCHWENEN, M.: Zur Wirksamkeit der Pockenschutzimpfung.
Münch.Med.Wschr. 114, 1496, 1972
746. RICHTER, K.H.: Pocken, Purpura und Inkubationsimpfung.
Med.Welt, 1765, 1973
747. RIVERS, T.M., SPRUNT, D.H., BERRY, G.P.: Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys.
J.Exp.Med. 58, 39, 1933
748. RIVERS, T.M., SCHWENTKER, F.F.: Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys.
J.Exp.Med. 61, 689, 1935
749. ROBIN, V., PIGOT, M.: Sur les accidents de la vaccination antirabique.
Bull.Acad.Vet. 24, 367, 1951
750. RÖHRER, H.: Vorläufige Mitteilung über die Eignung von Mäusevirus als Grundlage für die Maul- und Klauenseuche-Adsorbatvakzine.
Mhefte Vet.Med. 8, 235, 1953

751. RÖHRER, H.: Das heutige Problem der Schweinepest und Schweinelähme in der Deutschen Demokratischen Republik.
Mhefte Vet.Med. 9, 496, 1954
752. RÖHRER, H., PEHL, K.-H.: Bericht über einen Großversuch mit Riemser Kristall-Violett-Vakzine zur Tilgung der Schweinepest in einem stark verseuchten Gebiet.
Mhefte Vet.Med. 10, 597, 1955
753. RÖHRER, H.: Zur spezifischen Prophylaxe der Schweinepest.
Tierärztl.Umschau 11, 62, 1956
754. RÖHRER, H.: Die Leistungen der Schweinepest-Kristallviolettvakzine.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 67, 229, 1960
755. RÖHRER, H.: Der Schutz vor Virusinfektionen bei der Massentierhaltung.
Mhefte Vet.Med. 17, 65, 1962
756. ROEKEL, H. van, SPERLING, F.G., BULLIS, K.L., OLESIUk, O.M.: Immunization of chickens against Newcastle Disease.
J.Am.Vet.Med.Ass. 112, 131, 1948
757. ROEKEL, H. van: An evaluation of Newcastle Disease Wing-Web vaccine.
Proc.Ann.Meet.Am.Vet.Med.Ass. 92, 324, 1956
758. ROEMER, G.B.: Verbreitung und Verhütung der Serumhepatitis.
Dtsch.Med.Wschr. 86, 1941, 1961
759. ROEMER, G.B.: Gedanken zur Tollwutprophylaxe.
Dtsch.Med.Wschr. 90, 1893, 1965
760. ROLLE, M., MAYR, A. (Hrsg.): Mikrobiologie und Allgemeine Seuchenlehre.- Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag 1966

761. ROOTS, E.: Schutzimpfung gegen Schweinerotlauf mit einem konzentrierten Präzipitatimpfstoff. Mhefte Vet.Med. 2, 68, 1948
762. ROSEN, L.: Reoviruses in animals other than man. Ann.N.Y.Acad.Sci. 101, 461, 1962
763. ROSEN, L.: Respiratory enterovirus and reovirus infections. Arch.ges.Virusforsch. 13, 272, 1962
764. ROSNER, St.F.: Complications following vaccination of cattle against Infectious Bovine Rhinotracheitis, Bovine Viral Diarrhea-Mucosal Disease, and Parainfluenza Type 3. J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 898, 1968
765. ROSSI, F.: Crisis anafilactica producida por vaccuna anti-aftosa. Su etiologia. Gac.vet. (B.Aires) 25, 299, 1963
766. ROSSI, L.: Vaccination simultanée contre le rouget du porc et la peste porcine avec vaccines bivalents. Vet.Med. (Praha) 8, 165, 1963
767. ROUSEFF, Ch., MITEFF, G.: Préparation d'un vaccin contre la maladie de Newcastle avec la souche "F" et verification de son innocuité. Bull.Off.int.Epizoot. 45, 409, 1956
768. ROWE, W.P., BAUM, S.G., PUGH, W.E., HOGGAN, M.D.: Studies of adenovirus-SV 40-hybrid viruses. I. Assay system and further evidence for hybridization. J.Exp.Med. 122, 943, 1965
769. RUCKLE, G.: Measles in humans and in monkeys: report of isolation from cynomolgus monkeys of an agent immunologically related to human measles virus. Fed.Proc. 15, 610, 1956
770. RUSSEFF, Chr.: Virulenzabschwächung des Pseudogeflügelpestvirus in Gewebekulturen. Zbl.Bakt., I. Abt., Orig. 178, 1, 1960
771. RUSTIGAN, R., JOHNSTON, P., REINHART, H.: Infection of monkey kidney tissue cultures with viruslike agents. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 88, 8, 1955

772. SABELLA, A.: Kurze Betrachtungen über die Rotlaufschutzzimpfung und Impfunfälle.
Dtsch.-österr.Tierärztl.Wschr. 5, 10, 1923
773. SABELLA, A.: Involutionsformen des *Bacillus erysipelatos suis*.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 94, 411, 1925
774. SALYI, J., HODOSY, J.: Untersuchungen über die Ätiologie und Pathologie der Lähmungen nach Impfung mit Hertfordshire-Vakzine.
Acta Vet.Acad.Sci.Hung. 2, 169, 1952
775. SANDERS, E.F., BRUECKNER, A.H., NEWBERNE, J.W., MITCHELL, F.E.: Serum interference with modified live hog cholera vaccines.
Vet.Med. (Kans) 56, 261, 1961
776. SANNE, M.: Diskussionsbeitrag zum Thema: die aktive Schutzzimpfung und ihre Bedeutung für den Arzt in der Praxis.
Therapiewoche 11, 814, 1961
777. SATTAR, S.A., BOHL, E.H., SENTURK, M.: Viral causes of bovine abortion in Ohio.
J.Am.Vet.Med.Ass. 147, 1207, 1965
778. SAXINGER, G.: Stellungnahme zu Fragen über die Schutzimpfung gegen Schweinerotlauf.
Berl.Munch.Tierärztl.Wschr., 151, 1942
779. SAXINGER, G., STÖHR, P.: Praktische Erfahrungen mit von Schweinen gewonnenem Schweinerotlaufserum bei Schutz- und Heilimpfungen.
Berl.Munch.Tierärztl.Wschr. 64, 198, 1951
780. SBOROV, V.M., GIGES, B., MANN, J.D.: Incidence of Hepatitis following use of pooled plasma.
A Follow-up study in 587 Korean casualties.
Arch.Int.Med. 92, 678, 1953
781. SCHAAF, K., LAMOREUX, W.F.: Control of Avian Encephalomyelitis by vaccination.
Am.J.Vet.Res. 16, 627, 1955

782. SCHAAF, K.: Immunization for the control of Avian Encephalomyelitis.
Avian Dis. 2, 279, 1958
783. SCHAAF, K.: Avian Encephalomyelitis immunization with inactivated virus.
Avian Dis. 3, 245, 1959
784. SCHÄFER, W.: Ein Virus-Konzentrat-Adsorbat-Impfstoff gegen die atypische Geflügelpest.
Tierärztl. Umschau 6, 199, 1951
785. SCHÄTZ, F.: Ein Beitrag zur Frage der Entstehung von Gasödemem nach Injektionen.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 51, 366, 1943
786. SCHEIFFARTH, F.: Die Schutzimpfung beim Allergiker.
Med.Welt, 2386, 1962
787. SCHEITLIN, M., SUTER, P.: Praktische Versuche mit Cyvac, einem neuen kombinierten Impfstoff gegen Hepatitis contagiosa canis und Hundestaupe.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 101, 225, 1959
788. SCHELL, K., SANDERSON, R.P., WHALEN, J.W., BITTLE, J.L.: The antigenicity of multivalent vaccines for bovine respiratory disease.
Cornell Vet. 62, 101, 1972
789. SCHELLNER, H., RAUSCHER, W.: Die Rotlaufadsorbat-vakzine in der Praxis.
Tierärztl.Umschau 5, 320, 1950
790. SCHELLNER, H., RAUSCHER, W.: Über aktive Immunisierung gegen Virus-Schweinepest mit Kristallviolett-Vakzine.
Tierärztl.Umschau 7, 113, 1952
791. SCHELLNER, H., RAUSCHER, W.: Leukopenie als diagnostisches Hilfsmittel bei der Schweinepest.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 69, 145, 1956

792. SCHELLNER, H.-P.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit von Marek-Vakzinen unter simulierten Feldbedingungen. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 79, 196, 371, 402, 1972
793. SCHINDLER, R.: Immunisierungsversuche gegen Tollwut mit verschiedenen Impfstoffen. Zschr.Hyg. 142, 363, 1956
794. SCHINDLER, R.: Stellungnahme zu einer Arbeit von Bindrich: "Beitrag zur Virusausscheidung bei gesunden und immunen Hunden nach experimenteller Infektion mit dem Tollwutvirus". Mh.Tierheilk. 11, 265, 1959
795. SCHINDLER, R.: Die Tollwutschutzimpfung. In: Spiess, H.: Schutzimpfungen.- Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1966
796. SCHLIESSER, Th., BUSCHMANN, H.: Über einen Fall von Serumkrankheit beim Schwein. Tierärztl.Umschau 23, 271, 1968
797. SCHMIDT, D., WITTMANN, E., BERGMANN, H.: Die Bedeutung der Salmonellose für die Prophylaxe der Schweinepest. Mhefte Vet.Med. 19, 865, 1964
798. SCHMIDT, D., WITTMANN, E., BERGMANN, H.: Über die Prophylaxe der Salmonellose des Schweines als Voraussetzung für die erfolgreiche Anwendung der Kristallviolettvakzine gegen Schweinepest. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 195, 167, 1964
799. SCHMIDT, E.: 15 Jahre staatliche Entschädigung von Rotlaufimpfverlusten in Mecklenburg. Ergebnisse und Folgerungen. Tierärztl.Rdsch. 48, 295, 1942
800. SCHMIDT, J.: Rotlaufschutzimpfungen bei Schweinen mit verschiedenen Serum-Kulturgemischen (9:1; 7:1; 5:1) und die Schwankungen in der Virulenz der Kulturen. Berl.Tierärztl.Wschr. 46, 148, 1930

801. SCHMIDT, U.: Versuche mit Hertfordshire-Virus.
Arch.exp.Vet.Med. 6, Beiheft, 26, 1952
802. SCHMIDT, U., SCHMIDT, D.: Über die Beziehungen der
hämagglutinationshemmenden Antikörper zur
Immunität nach Vakzinierung gegen Geflü-
gelpest.
Arch.exp.Vet.Med. 9, 505, 1955
803. SCHMIDT, U., BINDRICH, H.: Zur Frage der Ausscheidung
und Vermehrung des Virus der atypischen Ge-
flügelpest nach Infektion immuner Hühner.
Arch.exp.Vet.Med. 10, 649, 1956
804. SCHMIDT, U., HEINIG, A.: Über die Verwendung von Hert-
fordshire-Virus als Lebendvirusvakzine in der
Praxis.
Arch.exp.Vet.Med. 11, 146, 1957
805. SCHMIDT, U.: Epizootologie, Prophylaxe und Bekämpfung
der Geflügelpest.
Mhefte Vet.Med. 14, 138, 1959
806. SCHMIDT, U.: Über die immunisierende Wirkung des ge-
friergetrockneten B₁-Geflügelpestvirus.
Arch.exp.Vet.Med. 13, 982, 1959
807. SCHMIDT, U.: Die Geflügelpest.
In: Röhrer, H.: Handbuch der Virusinfektionen
bei Tieren, Bd III/1.- Jena: VEB Gustav
Fischer Verlag 1968
808. SCHNEIDER, B., BÜRGER, A.: Über das serologische Verhal-
ten des Maul- und Klauenseuche-Hühnereivirus
und seine Verwendung in Form der Adsorbatvak-
zine zur Immunisierung von Rindern.
Mh.Tierheilk. 3, 35, 1951
809. SCHNEIDER, B.: Immunität und Antikörpergehalt bei gegen
atypische Geflügelpest vaccinierten Hühnern.
Vet.med.Nachrichten "Bayer" 65, 1954
810. SCHNEIDER, B.: Zur Wirkungsweise der Ein- und Zweimal-
impfung mit Geflügelpest-Adsorbatvaccine.
Vet.med.Nachrichten "Bayer" 4, 221, 1956

811. SCHNEIDER, B.: Zur Übertragung der Maul- und Klauen-
seuche-Antikörper vom Muttertier auf das
neugeborene Kalb.
Mhefte Vet.Med. 11, 234, 1956
812. SCHNEIDER, B.: Untersuchungen zur peroralen Vaccina-
tion gegen die atypische Geflügelpest.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 73, 41, 1960
813. SCHNEIDER, B.: Antigendifferenzierung zwischen zwei
A₁-Stämmen des Maul- und Klauenseuchevirus.
Bull.Off.int.Epiz. 53, 859, 1960
814. SCHNEIDER, B.: Zur Schutzimpfung gegen die atypische
Geflügelpest und Geflügelpocken,
Die Blauen Hefte f.d.Tierarzt 1, 402, 1961
815. SCHNEIDER, B.: Zur Immunisierung des Schweines gegen
Maul- und Klauenseuche.
Die Blauen Hefte f.d. Tierarzt 3, 483, 1961
816. SCHNEIDER, B., BENGELSDORFF, H.-J-: Zur Kombinations-
impfung von Küken gegen Newcastle Disease
und Geflügelpocken.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 76, 24, 1963
817. SCHNEIDER, W.: Lyssa.
In: Grumbach, A. und Bonin, O.: Die Infek-
tionskrankheiten des Menschen und ihre
Erreger.- Stuttgart: Georg Thieme Verlag
1969
818. SCHNORF, C., KILCHSPERGER, H.: Experimentelle Unter-
suchungen über die Immunisierung mit Kristall-
violett-Vakzine gegen Virus-Schweinepest.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 90, 133, 1948
819. SCHÖTTLER: Vorsicht bei Rotlaufimpfungen.
Berl.Tierärztl.Wschr. 58, 473, 1922
820. SCHOOP, G.: Akklimatisierungsschäden bei Kühen, deren
Kälbern und Schweinen.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 49, 241, 1941

821. SCHOOP, G.: Erfahrungen mit der Kristallviolett-vakzine gegen Schweinepest.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 60, 449, 1953
822. SCHOOP, G., SCHMITT, J.: Zur Prophylaxe des prae-natalen Fruchttodes beim Schwein.
Vet.med.Nachrichten "Bayer" 147, 1958
823. SCHOOP, G., BOHNHARDT, H., MANZ, D., KNELL, H.: Der Blutzuckerspiegel der neugeborenen Ferkel und seine Bedeutung für die Frühverluste.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 70, 345, 1963
824. SCHOOP, H.D., ROHRBACH, P.: Progrediente neurologische Komplikationen nach Tollwutimpfung mit Hempt-Vakzine.
Dtsch.Med.Wschr. 99, 1923, 1974
825. SCHROEDER, C.R., BLACK, J., BURKHART, R.L., KOPROWSKI, H.: Rabies in cattle. I. Prevention of vampire bat paralytic rabies, derriengue, by vaccination with chick-embryo-adapted rabies virus.
Vet.Med.(Kans) 47, 502, 1952
826. SCHÜRMANN, E.: Hühnerpocken- oder Taubenpocken-vaccine als Impfstoff gegen Hühnerpockendiphteroid.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 65, 242, 1958
827. SCHÜRMANN, E., KAEMMERER, K.: Erfahrungen bei Impfung von Hühnern mit dem Adsorbatimpfstoff (Behring) auf der Basis von Hühnerpockenvirus.
1. Mitt.: Allgemeine praktische Erfahrungen.
Arch.Geflügelkd. 18, 1, 1954
828. SCHÜRMANN, E., KAEMMERER, K.: Erfahrungen bei Impfung von Hühnern mit dem Adsorbatimpfstoff (Behring) auf der Basis von Hühnerpockenvirus.
2. Mitt.: Spezielle Erfahrungen und klinische Beobachtungen.
Arch.Geflügelkd. 18, 219, 1954
829. SCHULTZ und FEILING: Zur Schutzimpfung gegen Geflügelpest.
Mh.Tierheilk. 6, 181, 1954

830. SCHULTZ, G., DE LAY, P.D.: Losses in newborn lambs associated with bluetongue vaccination of pregnant ewes.
J.Am.Vet.Med.Ass. 127, 224, 1955
831. SCHWANNER, E.: Über den Erfolg der obligatorischen Wutschutzimpfung des Hundes in Ungarn.
Dtsch.Tierärztl.Wschr./Tierärztl.Rdsch. 51/49, 221, 1943
832. SCHWARTE, L.H.: Reservoirs and vectors of hog cholera virus.
J.Am.Vet.Med.Ass. 136, 158, 1960
833. SCHWARTZ, W.L., SOLORZANO, R.F., HAMLIN, H.H., THIGPEN, J.E.: The recovery of hog cholera virus from swine with an in utero infection.
J.Am.Vet.Med.Ass. 150, 192, 1967
834. SCHWARZ, A.J.F., YORK, Ch.J., ZIRBEL, L.W., ESTELA, L.A.: Modification of Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) virus in tissue culture and development of a vaccine.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 96, 453, 1957
835. SCHWEINBURG, F.: Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung.
Ergebn.Hyg.Bakt. 20, 1, 1937
836. SEEGER, K.C., PRICE, R.J.: Evaluation of immunity to fowl pox.
Poultry Sci. 35, 372, 379, 1956
837. SELYE, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom.- Stuttgart: Georg Thieme 1953
838. SHEIN, H.M., ENDERS, J.F.: Transformation of cultures of human tissue infected with simian virus SV 40. O. Morphology and growth characteristics.
Proc.Nat.Acad.Sci.(Wash.) 48, 1164, 1962
839. SIEBEL, H.: Die Verwendung von Gammaglobulin in der Veterinärmedizin.
Die Blauen Hefte f.d.Tierarzt 31, 7, 1966

840. SIEFERS, B.: Übertragung von Infektionskrankheiten durch Bluttransfusionen.
Dissertation, Düsseldorf 1950
841. SIEGERT, R., SHU, H.-L., SLENCZKA, W., PETERS, D., MÜLLER, G.: Zur Ätiologie einer unbekannten, von Affen ausgegangenen menschlichen Infektionskrankheit.
Dtsch.Med.Wschr. 92, 2341, 1967
842. SIEGERT, R., SHU, H.-L., SLENCZKA, W.: Isolierung und Identifizierung des "Marburg-Virus".
Dtsch.Med.Wschr. 93, 604, 1968
843. SIMONYI, E., REGÖS, G.: Investigation on the pathological lesions in pigs vaccinated with crystal-violet swine fever vaccine.
Acta Vet.Acad.Sci.Hung. 6, 49, 1956
844. SINHA, S.K., HANSON, R.P., BRANDLY, C.A.: Effect of environmental temperature upon facility of aerosol transmission of infection and severity of Newcastle disease among chickens.
J.inf.Dis. 100, 162, 1957
845. SITTNER: Erregerverschleppung bei Tierimpfungen trotz Kanülenwechsels.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 70, 335, 1957
846. SOBERNHEIM, G.: Alkohol als Desinfektionsmittel.
Schweiz.med.Wschr. 73, 1280; 1304; 1333, 1943
847. SOLOVJOV, S.T.: Orale Immunisierung von Ferkeln gegen Rotlauf.
Veterynarija (Kyiv) 32, 54, 1972
848. SOVINOVA, O., TUMOVA, B., POUSKA, F., NÉMEC, J.: Isolation of a virus causing respiratory disease in horses.
Acta Virology 2, 52, 1958
849. SPIESS, H. (Hrsg.): Schutzimpfungen.- Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1966

850. SPIRIN, F.P.: Erfahrungen bei der Durchführung der aktiven Immunisierung gegen Schweinepest und Hämoseptikämie der Schweine. Veterinarija (Moskva) 36, 57, 1959
851. STARR, L.E., SELLERS, T.F., SUNKES, E.J.: Apparent recovery of a dog from rabies. J.Am.Vet.Med.Ass. 121, 296, 1952
852. STARR, L.E.: Rabies prophylaxis in cattle. J.Am.Vet.Med.Ass. 134, 78, 1959
853. STAUB, H.: Immunitätsverhältnisse bei Neugeborenen unter besonderer Berücksichtigung des Colostrums. Tierärztl.Umschau 11, 287, 1956
854. STEDEFEDER: Die Verbreitung der Schweinepest durch Rotlaufimpfungen. Berl.Tierärztl.Wschr. 41, 53, 1925
855. STEINBACH, G., MEYER, H.: Die Immunreaktion des Jungtieres. Mhefte Vet.Med. 26, 828, 1971
856. STEPHAN, E.: Definition und Bedeutung der natürlichen und gestalteten Umwelt. Tierzüchter 23, 182, 1971
857. STEWART, W.C., CARBREY, E.A., KRESSE, J.I.: Transplacental hog cholera infection in susceptible sows. Am.J.Vet.Res. 34, 637, 1973
858. STICKL, H.: Die Tollwut. Kleintierpraxis 14, 121, 1969
859. STILLE, W., HELM, E.B.: Tollwutimpfung mit Enteneivaccine. Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., Suppl. 3, 99, 1969
860. STÖCKL, W., WILLINGER, H.: Antibiotikagaben beim Schwein und die Ausbildung der Rotlaufimmunität. Schweiz.Arch.Tierheilk. 104, 360, 1962

861. STOKES jr., J., NEEFE, J.R.: Prevention and attenuation of Infectious Hepatitis by Gamma Globulin: Preliminary note.
J.Am.Med.Ass. 127, 144, 1945
862. STOKES jr., J., BLANCHARD, M., NEEFE, J.R., GELLIS, S.S., WADE, G.R.: Methods of protection against homologous serum hepatitis.
J.Am.Med.Ass. 138, 336, 1948
863. STRAUB, O.C., WIZIGMANN, G.: Die Laboratoriumsdiagnose der Infektiösen Bovinen Rhinotracheitis (IBR).
Berl.Münc.h.Tierärztl.Wschr. 81, 108, 1968
864. STRAUB, O.C.: Allergische Sofort- und Spätreaktionen bei IBR-IBV-immunen Rindern.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 214, 483, 1970
865. STRAUB, O.C.: Impfung gegen den Bläschenausschlag und die Rhinotracheitis des Rindes.
Tierärztl.Umschau 27, 496, 1972
866. STRYSZAK, A.: Sur la maladie postvaccinatoire ainsidite, observée chez les chiens de la region varsoivienne au cours de l'action de vaccinations en masses contre la rage en 1948.
Med.Wet.,Warszawa 5, 668, 1949
867. STRYSZAK, A.: Zur Tollwutlage in Polen nach 6 Jahren Schutzimpfung der Hunde.
Mhefte Vet.Med. 13, 258, 1958
868. STRYSZAK, A.: Les propriétés du virus fixe de la rage utilisé dans la vaccination des chiens en Pologne, son role dans la pathogénie de la paralysie post-vaccinale.
Przeglad Epidem. 12, 55, 1958
869. STRYSZAK, A.: L'influence de la vaccination prophylactique de chiens sur la fréquence de la rage, en Pologne.
Przeglad Epidem. 12, 67, 1958

870. STRYSZAK, A.: The properties and efficacy of polish antirabies vaccine.
Bull.Off.int.Epiz. 60, 195, 1963
871. STRZELECKI, B.: Observations on dogs vaccinated against rabies.
Med.Wet., Warszawa 6, 359, 1950
872. SUHACI, I., TOMESCU, V., URSACHE, R.: Beitrag zum Studium der spezifischen Prophylaxe der Geflügelpocken in Rumänien.
Mhefte Vet.Med. 13, 673, 1958
873. SVET-MOLDAVSKAYA, A.: Experimental study of the infectivity of salivary glands of laboratory animals in the latent form of street rabies.
Acta Virology 2, 228, 1958
874. SVET-MOLDAVSKIJ, G.J.A., ANDJAPARIDZE, O.G., UNANOV, S.S., KARAKAJUMCAN, M.K., SVET-MOLDAVSKAJA, I.A., MUCNIK, L.S., HIENINSON, M.A., RAVKINA, L.I., MTVARELIDZE, A.A., VOLKOVA, O.F., KRIEGSHABER, M.R., KALINKINA, A.G., SALITA, T.V., KLIMOVICKAJA, V.I., BONDALETOVA, I.N., ROJHEL, V.M., KISELEVA, I.S., LEVCENKO, E.N., MARENNIKOVA, S.S., LEONIDOVA, S.L.: An allergen-free antirabies vaccine.
Bull.Wold Hlth Org. 32, 47, 1965
875. TAYLOR, J.R.E., SCHELLING, E.P.: The distribution of Avian Encephalomyelitis in North America as indicated by an immunity test.
Avian Dis. 4, 122, 1960
876. TAYLOR, P.L., OLSON, N.O., BURRELL, R.G.: Adaptation of an avian arthritis virus agent to tissue culture.
Avian Dis. 10, 462, 1966
877. TERPLAN, G., EMDE, H., OTTO, H., RAETH, O., TROST, R., ZAADHOF, K.J.: Zum Einfluß der MKS-Schutzimpfung auf Zusammensetzung und Verarbeitungsfähigkeit der Milch unter Berücksichtigung der Verträglichkeit verschiedener Vaccinen.
Tierärztl.Umschau 24, 6, 1968

878. THORNTON, D.H., MUSKETT, J.C.: Comparison of immunity to Newcastle disease after vaccination with Newcastle disease vaccine given alone or together with infectious bronchitis vaccine.
Vet.Rec. 92, 373, 1973
879. TIEFENBACHER, H., WOERNLE, H.: Über die Einschleppung der atypischen Geflügelpest (Newcastle-Disease) durch Einfuhrprodukte.
Mh.Tierheilk. 9, 157, 1957
880. TIMM, H., SCHIERBAUM, L.: Die Tollwutschutzimpfung im Robert Koch-Institut, Berlin; ein Bericht aus den Jahren 1966 und 1967.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig., 208, 274, 1968
881. TIMM, H., WOLTER, M.: Komplikationen der Wutschutzbehandlung.
Dtsch.Med.Wschr. 95, 2135, 1970
882. TIMM, H., WOLTER, M.: Elektroenzephalographische Untersuchungen im Verlauf von Tollwutschutzimpfungen nach Hempt.
Dtsch.Med.Wschr. 95, 2108, 1970
883. TODD, J.D., VOLENEC, F.J., PATON, I.M.: Intranasal vaccination against Infectious Bovine Rhinotracheitis: Studies on early onset of protection and use of the vaccine in pregnant cows.
J.Am.Vet.Med.Ass. 159, 1370, 1971
884. TOMESCU, V.: Die durch Verwendung von lapinisiertem Schweinepestvirus erzielten Ergebnisse bei der Bekämpfung der Schweinepest.
Arch.exp.Vet.Med. 15, 435, 1961
885. TRAUB, E.: Aktive Immunisierung gegen die ansteckende Schweinelähme mit Adsorbatimpfstoffen.
Arch.Tierheilk. 77, 52, 1942
886. TRAUB, E.: Über einen Adsorbatimpfstoff zur aktiven Immunisierung gegen die atypische Geflügelpest.
Berl.Munch.Tierärztl.Wschr., 39, 1943

887. TRAUB, E.: Weitere Mitteilungen über die aktive Immunisierung mit Adsorbatimpfstoffen gegen die atypische Geflügelpest.
Z.Infekt.krankheiten Haustiere 60, 367, 1944
888. TRAUB, E.: Immunisierung gegen Schweinerotlauf mit konzentrierten Adsorbatimpfstoffen.
Mhefte Vet.Med. 2, 165, 1947
889. TRAUB, E., CAPPS, W.I.: Über eine Methode zur raschen Übertragung von Maul- und Klauenseuche-Virus auf Hühnerembryonen.
Tierärztl.Umschau 8, 430, 1953
890. TRAUB, E.: Experimentelle Untersuchungen über die Immunität der Hühner gegenüber der atypischen Geflügelpest (Newcastle-Krankheit).
Mh.Tierheilk. 8, 153, 1956
891. TRAUB, E., SCHWÖBEL, W.: Versuche zur Ergründung des mangelhaften Immunisierungsvermögens von Maul- und Klauenseuche-Vakzinen bei Schweinen.
Mh.Tierheilk. 11, 1, 1959
892. TRAUTWEIN, K.: Allgemeine Epizootologie der Viruskrankheiten.
In: Röhrer, H.: Handbuch der Virusinfektionen bei Tieren, Band I.- Jena: VEB Gustav Fischer Verlag 1967
893. TRENNER, H.-J.: Untersuchungen über das Auftreten von Serumhepatitis nach Bluttransfusionen.
Inaugural-Dissertation, Düsseldorf 1953
894. TRÜB, P., POSCH, J., RICHTER, K.H.: Die epidemiologische Situation der Pocken in Vergangenheit und Gegenwart.
Med.Mschr. 3, 94, 1970
895. TURNAUER, E.F.: Neurologic complications following antirabies vaccination.
Arch.Paediat. 70, 45, 1953
896. TYRRELL, D.A.J., PARSONS, R.: Some virus from common colds. III. Cytopathic effects in tissue cultures.
Lancet I, 239, 1960

897. UBERTINI, B., BAREI, S.: Vaccinazione antiaftosa e reazioni anafilattiche precoci.
Vetern.ital. 21, 351, 1970
898. UHLENRUTH, P., MIESSNER, H., GEIGER, W.: Zur Frage der plazentaren Übertragung von Infektion und Immunität und ihrer praktischen Bedeutung bei der Schweinepest.
Zschr.Immunitätsforsch. 104, 384, 1943
899. UHLENRUTH, P., GEIGER, W.: Versuche über die Haltbarkeitsdauer des Immunserums gegen die Virus-schweinepest.
Zschr.Immunitätsforsch. 109, 360, 1952
900. ULBRICH, F.: Verbot der Tollwutschutzimpfung in Deutschland.
Tierärztl.Umschau 21, 491, 1966
901. ULBRICH, F., GROSS, W.O.: Erregerverschleppungen bei Tierimpfungen trotz Kanülenwechsels.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 70, 138, 1957
902. URBANECK, D.: Stand der Entwicklung und des Einsatzes von Schweinepest-Impfstoffen.
Mhefte Vet.Med. 26, 785, 1971
903. VAUGHN, J.B., GERHARDT, Ph., PATERSON, J.C.S.: Excretion of street rabies virus in saliva of cats.
J.Am.Med.Ass. 184, 705, 1963
904. VEERARAGHAVAN, N., BALASURBRAMANIAN, A., RANGASWAMI, R.: Virus content of brains and submaxillary glands and occurrence of Negri bodies in animals suspected of having died of natural Rabies infection.
Bull.Wld Hlth Org. 18, 469, 1958
905. VIELITZ, E., LANDGRAF, H.: Beitrag zur Epidemiologie und Kontrolle der Marek'schen Krankheit.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 77, 357, 1970
906. VIELITZ, E., LANDGRAF, H.: Impfversuche gegen Marek'sche Krankheit unter Verwendung von attenuiertem Marek-Herpes-Virus und Puten-Herpes-Virus.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 78, 617, 1971

907. VIVELL, O., SCHNITZKE, H., JAEGER, O., BARTH, R.,
HENNESSEN, W.: Erfahrungen mit der Toll-
wutschutzimpfung nach Hempf.
Arch.Kinderheilk. 179, 145, 1969
908. WACHENDÖRFER, G.: Gegenwärtiger Tollwutseuchenzug -
Die einzelnen Tierarten als potentielle
Infektionsquelle.
Ärztl.Praxis 19, 865, 1967
909. WACHENDÖRFER, G.: Zur Frage der präinfektionellen
Tollwutimpfung beim Tier im Licht neuer For-
schungsergebnisse.
Vet.med.Nachrichten 3, 201, 1968
910. WAGENER, K.: Ergebnisse und Erfahrungen bei der Tier-
seuchenbekämpfung.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 65, 21, 1952
911. WAGENER, K.: Entwicklung und Bedeutung der Impfungen
für die Tierseuchenbekämpfung.
Tierärztl.Umschau 18, 396, 1963
912. WAGENKNECHT, F.: Beitrag zur Technik der intravenösen
Injektion beim Pferde. Mechanische Vorbereitung
des Operationsfeldes.
Inaugural-Dissertation, Berlin 1924
913. WAGNER, K., ENDERS-RUCKLE, G.: Ein in Hühnern vorkom-
mendes Parainfluenzavirus.
Zbl.Vet.Med., B, 13, 215, 1966
914. WALDMANN, O., KÖBE, K.: Die aktive Immunisierung der
Rinder gegen Maul- und Klauenseuche.
Berl.Tierärztl.Wschr., 317, 1938
915. WALLHÄUBER, K.H., SCHMIDT, H.: Sterilisation - Desinfek-
tion - Konservierung - Chemotherapie. - Stuttgart:
Georg Thieme Verlag 1967
916. WARREN, J., ZIHERL, F.A., KISH, A.W., ZIHERL, L.A.:
Large-scale administration of vaccines by
means of an automatic jet injection syringe.
J.Am.Med.Ass. 157, 633, 1955

917. WAVEREN, G.M. van, ZUIJDAM, D.M.: Vaccinatie tegen pseudovogelpest (Newcastle Disease) door het mengen van entstorf door het drinkwater.
Tijdschr.Diergeneesk. 80, 685, 1955
918. WAVEREN, G.M. van: Vaccination contre la peste porcine à l'aide des vaccins lapinisés.
Bull.Off.int.Epiz. 46, 102, 1956
919. WEIDE, K.D., KING, N.B.: Additional studies of passive immunity against hog cholera in young pigs.
J.Am.Vet.Med.Ass. 149, 931, 1962
920. WEIDE, K.D., SANGER, V.L.: Inoculation of baby pigs with lapinized hog cholera virus (2 and 4 ml).
J.Am.Vet.Med.Ass. 141, 470, 1962
921. WEISSER, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit eines Parainfluenza-3-Lebendimpfstoffes bei Kälbern.
Inaugural-Dissertation, München 1963
922. WELLMANN, G., HEUNER, F.: Über die passiv durch die Kolostralmilch erworbene Rotlaufimmunität der Ferkel.
Zbl.Vet.Med. 4, 557, 1957
923. WIESNER, E., BERSCHNEIDER, F., LIEBENOW, H.: Ernährungsschäden der landwirtschaftlichen Nutztiere.- Jena: VEB Gustav Fischer Verlag 1967
924. WIEBNER, F., WIEBNER, W.: Wiederholtes Auftreten von Rotlauf bei Schweinen in einem Kalenderjahr und andere Praxisbeobachtungen.
Wien.Tierärztl.Mschr. 38, 320, 1951
925. WIKTOR, T.J., FERNANDEZ, M.V., KOPROWSKI, H.: Detection of a lymphocytic choriomeningitis component in rabies preparations.
J.Bact. 9, 1494, 1965

926. WILLENER, A.W.: Mechanik der Injektion und Verunreinigung des Stichkanals.
Inaugural-Dissertation, Bern 1948
927. WILLINGER, H., STÖCKL, W.: Untersuchungen zur Beeinflussung der Rotlaufimmunität beim Schwein durch Penicillin.
Mh.Tierheilk. 13, 317, 1961
928. WINKLER, Ch.: Neurologische Komplikationen nach Tollwutschutzimpfung mit Hempt-Vakzine.
Dtsch.Gesundh.wes. 19, 921, 1964
929. WINTERFELD, R.W., SEADALE, E.H.: Newcastle disease immunization studies. 2. The immune response of chickens vaccinated with B₁ Newcastle disease virus administered through the drinking water.
Poultry Sci. 36, 54, 1957
930. WITTE, J.: Die Haftpflicht bei der Vornahme subcutaner, intravenöser und intramuskulärer Injektionen.
Arch.Tierheilk. 59, 350, 1929
931. WITTER, R.L., NAZERIAN, K., PURCHASE, H.G., BURGOYNE, G.H.: Isolation from turkeys of a cell-associated Herpesvirus antigenically related to Marek's disease virus.
Amer.J.Vet.Res. 31, 525, 1970
932. WITTMANN, E., SCHMIDT, D., BERGMANN, H.: Untersuchungen zur Frage der Aktivierung latenter bzw. inapparent verlaufender Salmonellosen durch die Schutzimpfung sowie über die Möglichkeit der gleichzeitigen Ausführung der Impfungen gegen Salmonellose und Schweinepest.
Mhefte Vet.Med. 22, 165, 1967
933. WITTMANN, G., MAYR, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Immunität bei Hühnerpocken unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung.
Zbl.Bakt., I.Abt., Orig. 177, 518, 1960
934. WITTMANN, G., BAUER, K.: Örtliche Reaktionen nach der Impfung von Schweinen mit Maul- und Klauenseuche (MKS) Vakzinen, die Freund'sches Adjuvans enthalten.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 82, 2, 1969

935. WITTMANN, G., BAUER, K., MUSSGAY, M.: Essais de vaccination de porcs avec des vaccins à base de virus aphteux inactivé.
I. Essais avec du virus 0 inactivé par l'hydroxylamine, le formol, la chaleur et le pH.
Bull.Off.int.Epiz. 71, 351, 1969
936. WITTMANN, G., BAUER, K., MUSSGAY, M.: Versuche zur Schutzimpfung von Schweinen mit monovalenten Äthyläthylenimin (EEI)/Diäthylaminoäthyl -Dextran (DEAE-D)-Vakzinen gegen Maul- und Klauenseuche vom Virustyp A und C.
Zbl.Vet.Med., B, 17, 1058, 1970
937. WITTMANN, G., BAUER, K., MUSSGAY, M.: Versuche zur Schutzimpfung von 6 bis 8 Wochen alten Ferkeln mit Äthyläthylenimin (EEI)/Diäthylaminoäthyl-Dextran (DEAE-D)-Vakzinen gegen Maul- und Klauenseuche vom Virustyp O₁.
Zbl.Vet.Med., B, 18, 135, 1971
938. WITTMANN, G.: Immunität und Immunisierung gegen Maul- und Klauenseuche (MKS)-Virus.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 85, 281, 1972
939. WÖHLE, W.: Zur Wirksamkeit der Tollwut-Vaccine nach Hempt beim Hund.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 78, 470, 1965
940. WÖTZEL, K.-H.: Die Verbreitung der Schweinepest durch Rotlaufschutzimpfungen.
Inaugural-Dissertation, Berlin 1954
941. WOODRUFF, A.M., GOODPASTURE, E.W.: Susceptibility of chorioallantoic membrane of chick embryos to infection with the fowl pox virus.
Am.J.Path. 7, 209, 1931
942. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Expert Committee on rabies.
Report 3.
Techn.Rep.Series Nr. 121, 1957
943. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Expert Committee on rabies.
Report 4.
Techn.Rep.Series Nr. 201, 1960

944. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Expert Committee on rabies.
Report 5.
Techn.Rep.Series Nr. 321, 1966
945. YATES, V.J., FRY, D.E.: Observations on a chicken
embryo lethal orphan (CELO) virus.
Am.J.Vet.Res. 18, 657, 1957
946. YATES, V.J., ABLASHI, D.V., CHANG, P.W., FRY, D.E.:
The chicken-embryo-lethal-orphan (CELO)-virus
as a tissue culture contaminant.
Avian Dis. 6, 406, 1962
947. YOUNG, G.A.: A preliminary report on the etiology of
edema of new born pigs.
J.Am.Vet.Med.Ass. 121, 394, 1952
948. YOUNG, G.A.: Influence of virus infection vaccination,
or both on embryonic and fetal development.
Proc.Ann.Meet.Am.Vet.Med.Ass. 92, 377, 1955
949. YOUNG, G.A., KITCHELL, R.L., LUEDKE, A.J., SAUTTER, J.H.:
The effect of viral and other infectious of the dam
on fetal development in swine. I. Modified live
hog cholera viruses-immunological, virological and
gross pathological studies.
J.Amer.Vet.Med.Ass. 126, 165, 1955
950. ZARGAR, S.L., POMEROY, B.S.: Isolation of Newcastle di-
sease virus from commercial fowlpox and laryngo-
tracheitis vaccines.
J.Amer.Vet.Med.Ass. 116, 304, 1950
951. ZARGAR, S.L., POMEROY, B.S.: The effects of commercial
living Newcastle disease virus vaccines.
Am.J.Vet.Res. 11, 272, 1950
952. ZELLER, M.: Die Bekämpfung der Schweinepest durch
Schutzimpfung mit Kristallviolett-Vakzine.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 58, 163, 1951
953. ZIMMERMANN, Th., PIENING, C.: Die Gefährdung des Men-
schen durch die Tollwut in Schleswig-Holstein.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 83, 335, 1970

954. ZINK, A.: Fortschritte in der Virusforschung und ihre praktische Bedeutung für die Veterinärmedizin.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 96, 312, 1954
955. ZUFFA, A., WAGNER, E., CERNEK, J., MIHALOVIČ, L.: Untersuchungen über die Eigenschaften des chinesischen lapinisierten SP-Virusstammes. Veterinarstvi (slovak.) 16, 433, 1966
956. ZUNKER, M., BULLING, E.: Untersuchungen über einen Tollwutimpfstoff nach Hempt.
Arch.exp.Vet.Med. 12, 6, 1958
957. ZUNKER, M.: Ergebnisse und Probleme der Tollwutforschung.
Zbl.Vet.Med., B, 10, 271, 1963
958. ZWICK, W., SEIFRIED, O., SCHAAF, J.: Die Schutzimpfung gegen Hühnerpocken und Hühnerdiphtherie.
Z.Infekt.krankh.Haustiere 34, 300, 1928

Die Abbildungen und Tabellen sind den Vorlesungen von Herrn Professor Dr.Dr.h.c. A. Mayr aus dem Jahre 1974 entnommen.

Herrn-Professor Dr.Dr.h.c. A. Mayr danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und seine hilfreiche Unterstützung.

Meinen Dank sage ich auch dem Leiter der Landesimpfanstalt NRW in Düsseldorf, Herrn Leitenden Medizinaldirektor Dr. K.H. Richter, für seine verständnisvolle Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Am 18. April 1934 wurde ich als Tochter des Tierarztes Veterinärarzt Dr.med.vet.habil.Helmuth Brehmer und seiner Ehefrau Johanna in Wiehe/Unstruttal geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich in das Goethe-Gymnasium in Roßleben ein und bestand dort 1952 die Reifeprüfung.

Von 1953 bis 1955 studierte ich an der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig. 1956 nahm ich erneut das Studium an der veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität in Berlin auf und bestand mein Staatsexamen im November 1962. Nach Erteilung der Bestallung war ich als Beschautierärztin an den Städtischen Schlacht- und Viehhöfen in München und Düsseldorf tätig. Zusätzlich führte ich im Raum Düsseldorf Vertretungen in Groß- und Kleintierpraxen durch.

Seit Oktober 1968 bin ich als Tierärztin in der Landesimpfanstalt Nordrhein-Westfalen in Düsseldorf angestellt.

